

**STATISTISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR BEEINFLUSSUNG VON PURIN - UND
PYRIMIDINSTOFFWECHSEL DURCH
DIÄT UND ARZNEIMITTEL**

PETER ZERELLES

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0051

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND: PROFESSOR DR.N. ZÖLLNER

STATISTISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG
VON PURIN- UND PYRIMIDINSTOFFWECHSEL DURCH DIÄT UND ARZNEIMITTEL

DISSERTATION

ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN

AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

PETER ZERELLES

AUS

EGGENFELDEN

1 9 8 6

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof.Dr. Gröbner

Mitberichterstatter:

Prof.Dr. Zöllner

Prof. Dr. Köpcke

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. Löffler

Dekan:

Prof Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

13.11.1986

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. W. Gröbner
für die freundliche Überlassung des Themas.
Für die stets freundliche und fachkundige
Beratung und Unterstützung möchte ich Herrn
Dr. Löffler herzlich danken.

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1.	Einleitung 1
2.	Allgemeiner Teil 3
2.1.	Synthese und Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen 3
2.1.1.	Purinbiosynthese und "salvage pathway" 4
2.1.2.	Harnsäuresynthese aus Nahrungspurinen 7
2.1.3.	Ausscheidung der Harnsäure 7
2.2.	Epidemiologie der Plasmaharnsäurekonzentration 9
2.3.	Der Einfluß von Nahrungsbestandteilen auf den Harnsäurestoffwechsel 11
2.3.1.	Purinarme und purinfreie Diät 12
2.3.2.	Der Einfluß verschiedener Nahrungspurine auf den Harnsäurestoffwechsel 13
2.3.3.	Der Einfluß von Nahrungseiweiß und Aminosäuren auf den Harnsäurestoffwechsel 16
2.3.4.	Weitere Nahrungsfaktoren, die den Harnsäurestoffwechsel beeinflussen 17
2.4.	Veränderungen des Harnsäurestoffwechsels bei Anwendung harnsäuresenkender Medikamente 17
2.4.1.	Allopurinol 17
2.4.1.1.	Weitere Wirkungen von Allopurinol 20
2.4.2.	Urikosurika 22
2.5.	Pathogenese der Hyperurikämie und Gicht 23
3.	Eigene Untersuchungen 27
	Teil A: Statistische Untersuchungen (3.1. bis 3.3.) 27
3.1.	Methodik 27
3.1.1.	Versuchspersonen 27
3.1.2.	Diät 28
3.1.3.	Dosierung und Zufuhr von Purinen und Arzneimitteln 28

	Seite
3.1.4. Versuchsablauf	29
3.1.4.1. Formeldiät ohne Zusätze	29
3.1.4.2. Formeldiät mit Zulage von Ribonukleinsäure .	31
3.1.4.3. Formeldiät und Zulage von Arzneimitteln	31
3.1.5. Methoden	32
3.1.6. Literaturübersicht: Untersuchungen über Poolgröße und Umsatz der Körperharnsäure beim Menschen	32
3.1.6.1. Versuchspersonen und Diät	32
3.1.6.2. Methoden zur Bestimmung von Harnsäurepool und -umsatz	33
3.2. Ergebnisse	35
3.2.1. Plasmaharnsäure und renale Harnsäureaus- scheidung gesunder junger Versuchspersonen unter Normalkost	35
3.2.2. Harnsäure in Plasma und Urin unter purin- freier isoenergetischer Formeldiät	35
3.2.3. Der Einfluß einer Ribonukleinsäurezulage zu einer purinfreien isoenergetischen Formel- diät auf Plasma- und Urinharnsäure sowie die renale Oxypurinausscheidung	37
3.2.4. Der Einfluß von Allopurinol und Benzbromaron auf Harnsäurestoffwechsel und renale Oxypu- rinausscheidung bei Verabreichung einer isoenergetischen purinfreien Formeldiät bzw. zusätzliche Gabe von Ribonukleinsäure .	43
3.2.5. Untersuchungen der Harnsäurepoolgröße	52
3.3. Diskussion	54
3.3.1. Untersuchungen unter Formeldiät	54
3.3.1.1. Methoden	54
3.3.1.2. Experimentelle Untersuchungen des Harnsäure- stoffwechsels unter Formeldiät	54
3.3.1.3. Geschlechtsabhängigkeit von Plasmaharnsäure- konzentration und renaler Harnsäureausschei- dung	58

	Seite
3.3.1.4. Zusammenhang zwischen Plasmaharnsäure- konzentration und Körperbau	62
3.3.1.5. Zusammenhang zwischen renaler Harnsäure- ausscheidung und Körperbau	65
3.3.1.6. Zusammenhang zwischen Urinvolumen und re- naler Harnsäureausscheidung, Kreatinin- ausscheidung bzw. Plasmaharnsäurespiegel ..	68
3.3.1.7. Vergleich der Streuung der Einzelwerte der renalen Harnsäure- und Kreatininausscheidung	70
3.3.1.8. Harnsäureclearance	76
3.3.1.9. Purinarmer Diät und purinfreie Formeldiät ...	78
3.3.1.10. Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration unter Zulage von Ribonukleinsäure	79
3.3.1.11. Wirkung von Allopurinol auf die endogene und exogene Uratquote	84
3.3.1.12. Wirkung von Benzbromaron auf die Plasmaharn- säure und renale Harnsäureausscheidung	87
3.3.1.13. Einfluß von Normalkost, Formeldiät und RNS- Zulage auf die Oxypurinausscheidung	89
3.3.1.14. Einfluß von Ribonukleinsäure und Allopurinol auf die renale und enterale Harnsäureaus- scheidung	89
3.3.2. Untersuchungen von Harnsäurepool und Harn- säureumsatz	95
3.3.2.1. Methodische Überlegungen: Einfluß der inji- zierten Harnsäuremengen auf die Größe von Harnsäurepool und Harnsäureumsatz	96
3.3.2.2. Vergleich verschiedener Methoden zur Be- stimmung des Harnsäurepools	97
3.3.2.3. Einfluß von Körpergewicht und Harnsäurepool auf den Plasmaharnsäurespiegel bei gesunden Versuchspersonen	99
3.3.2.4. Geschlechtsunterschied von Poolgröße und Plasmaharnsäurekonzentration	102

	Seite
3.3.2.5.	Zusammenhang zwischen Harnsäurepool, Harnsäureumsatz, Plasmaharnsäure und Körpergewicht bei gesunden Versuchspersonen 103
3.3.2.6.	Harnsäureumsatz und renale Harnsäureausscheidung bei Frauen im gebärfähigen Alter .. 105
3.3.2.7.	Verhalten von Harnsäurepool und Harnsäureumsatz bei Gichtpatienten 105
3.3.2.8.	Zusammenhang von Gicht und Körpergewicht 106
	Teil B: Experimentelle Untersuchungen
3.4.	Einfluß von oral verabreichter Asparaginsäure auf Parameter des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels 108
3.4.1.	Einfluß oral verabreichter Asparaginsäure auf den Harnsäurestoffwechsel 111
3.4.1.1.	Methodik, Versuchspersonen, Diät und zeitlicher Ablauf 111
3.4.1.2.	Ergebnisse 112
3.4.2.	Gaschromatographische Bestimmung von β -Alanin (β -Ala) und β -Aminoisobuttersäure (β -AIBA) im Urin 114
3.4.2.1.	Methodik 114
3.4.2.2.	Ergebnisse 116
3.4.3.	Diskussion 117
	Zusammenfassung 119
	Literaturverzeichnis 122
	Lebenslauf 140

STATISTISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG VON PURIN- UND PYRIMIDINSTOFFWECHSEL DURCH DIÄT UND ARZNEIMITTEL

1. Einleitung

Gicht und Hyperurikämie lassen sich durch diätetische Maßnahmen und Arzneimittel sehr gut beeinflussen. Eine medikamentöse Dauertherapie wurde mit der Entdeckung der urikosurischen Wirkung von Probenecid (46) möglich. Der später gefundene Xanthinoxidasehemmer Allopurinol (90) stellt ein fast ideales Arzneimittel zur Behandlung erhöhter Plasmaharnsäurekonzentrationen dar.

Demgegenüber wurden diätetische Behandlungsmöglichkeiten der Hyperurikämie und Gicht bis in die jüngste Vergangenheit in Zweifel gezogen, obwohl Berichte über Zusammenhänge zwischen Ernährungsweise und Gicht bis in die Zeit des Hippokrates zurückreichen (77). Der Nachweis, daß neben der Biosynthese von Harnsäure die Zufuhr von Purinen mit der Nahrung eine große Rolle spielt, wurde von BURIAN und SCHUR (16,17) erbracht. Von diesen Autoren wurden die Begriffe "endogene Uratquote" (die aus der Biosynthese hervorgegangene) und "exogene Uratquote" (aus Nahrungspurinen stammende Harnsäure) geprägt.

Erst mit der Einführung von synthetischen Formeldiäten (2) bzw. deren Anwendung bei der Untersuchung des Harnsäurestoffwechsels (137) konnte jedoch gezeigt werden, welche wichtige Rolle die Nahrungspurine bei der Entstehung der Hyperurikämie spielen. Die Anwendung der Formeldiäten rückte nicht nur die Rolle der Nahrungspurine als pathogenetischen Faktor, sondern auch die Pathogenese der familiären Hyperurikämie in ein neues Licht. Nachdem der Streit der Autoritäten um die Frage, ob eine renale Ausscheidungsstörung (Thannhausersche Schule) oder eine vermehrte Biosynthese (Gutman und andere) der familiären Hyperurikämie zugrundeliegt, dahingehend entschieden war, daß beide Möglichkeiten existieren (Entdeckung des zugrundeliegenden Enzym-

defekts beim Lesch-Nyhan-Syndrom (56)), konnte mit Hilfe von Formeldiäten gezeigt werden, daß die vermehrte Harnsäurebildung in der Mehrzahl aller Fälle diätetische Ursachen hatte.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich im statistisch-literarischen Teil (A) mit der Auswertung von Formeldiätversuchen, die von 1968 bis 1981 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München durchgeführt wurden. Außerdem wurden die Ergebnisse von Bestimmungen der Harnsäurepoolgröße mittels Isotopenverdünnungstechnik beim Menschen aus der Literatur zusammengefaßt und mit anderen Methoden der Poolgrößenbestimmung verglichen. Die Zusammenfassung von Untersuchungen unter Formeldiät mit gleichzeitiger Gabe von Nahrungspurinen und/oder Arzneimitteln sollte Aufschluß geben über deren Auswirkung auf den Harnsäurestoffwechsel.

Im experimentellen Teil (B) wurde im Rahmen eines größeren Projektes untersucht, ob eine einmalige oder chronische Zufuhr von Asparaginsäure, deren Stickstoffatom sowohl bei der Purin- als auch bei der Pyrimidinsynthese in das Ringsystem eingebaut wird, einen Einfluß auf die Plasma- und Urinharnsäure hat. Es wurde außerdem eine gaschromatographische Methode zur Messung der Pyrimidinabbauprodukte β -Alanin und β -Aminoisobuttersäure aufgebaut.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Synthese und Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen

Die Gesamtmenge der Harnsäure im Körper, der Harnsäurepool, ist das Ergebnis des Zusammenspiels von Synthese und Ausscheidung. Harnsäure ist das Endprodukt des Stoffwechsels, das auf seine beiden Synthesewege (Purinbiosynthese, Harnsäuresynthese aus Nahrungspurinen) keinen Einfluß hat. Zur Ausscheidung stehen ebenfalls zwei Wege (Nieren und Gastrointestinaltrakt) zur Verfügung.

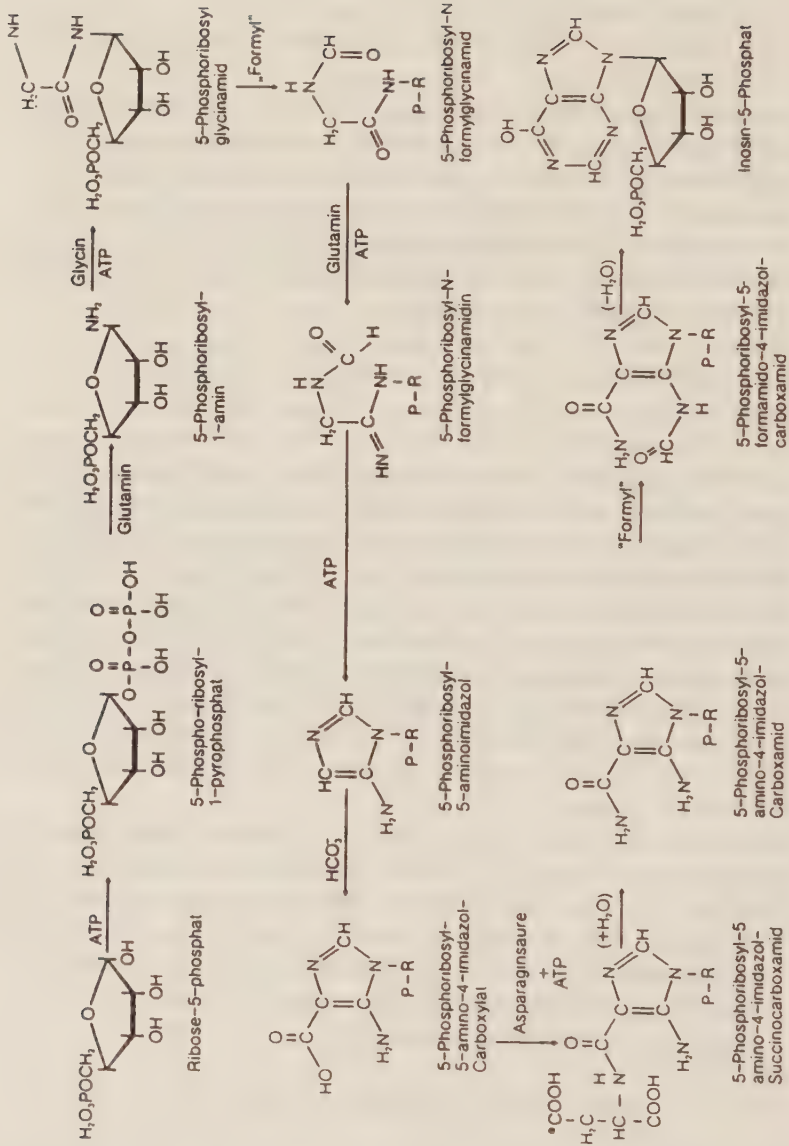
2.1.1. Purinbiosynthese und "salvage pathway"

Die Purinbiosynthese geht aus von Phosphoribosylpyrophosphat und Glutamin, aus denen im ersten spezifischen (und gleichzeitig geschwindigkeitsbestimmenden) Schritt Phosphoribosylamin entsteht. Das beteiligte Enzym ist die Glutamin-Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase. Über neun weitere Schritte wird durch Anlagerung kleiner Bruchstücke bzw. den Einbau einer Aminosäure (Glyzin) ein Nukleotid, Inosinmonophosphat, synthetisiert (Abb. 2.1.1.a). Die Herkunft der einzelnen Atome des Purinrings zeigt Abb. 2.1.1.b. Aus Inosinmonophosphat entstehen sämtliche Nukleotide durch Einführen von -OH- und NH_2 -Gruppen am Purinring bzw. durch Phosphorylierung.

Die Purinnukleotide regulieren ihre Synthese durch negative Rückkopplung. Dies gilt sowohl für die de novo-Synthese als auch für den "salvage Pathway" (Wiederverwertungsstoffwechsel). Dieser ermöglicht die Synthese von Nukleotiden aus den im Laufe des Purinabbaus freigesetzten Basen in einem einzigen enzymatischen Schritt, der wesentlich weniger Energie verbraucht als die Biosynthese.



Beim Menschen werden Adenosinmonophosphat (AMP) aus Adinin mit Hilfe der Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT) sowie



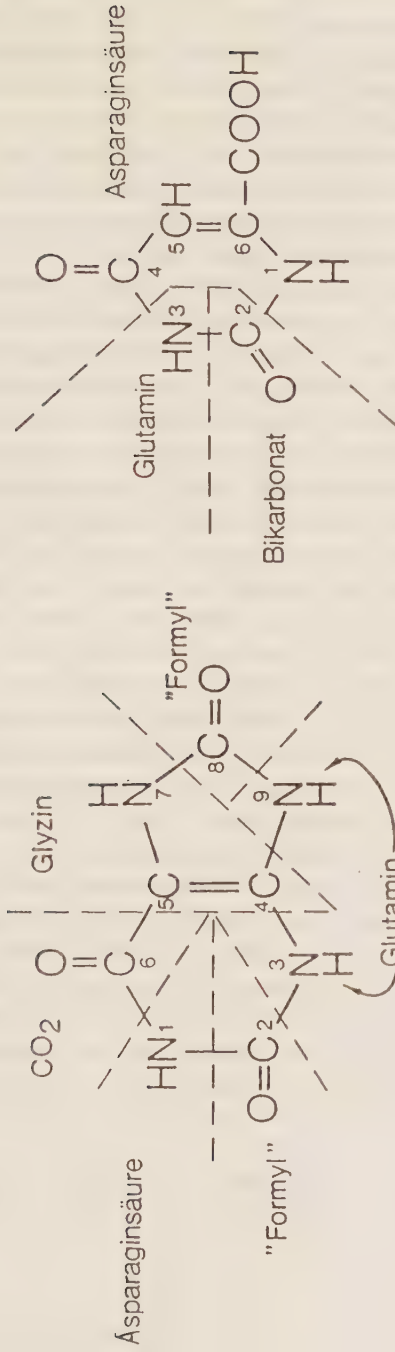


Abb. 2.1.1.b Herkunft der Atome des Purin- und Pyrimidinringes (Aus WYNGAARDEN und KELLEY (128))

Inosinmonophosphat (IMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) aus Hypoxanthin bzw. Guanin mit Hilfe der Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase (HPRT) synthetisiert. Die Synthese von Xanthinmonophosphat (XMP) aus Xanthin mit Hilfe der HPRT ist ebenfalls möglich, diese Reaktion läuft jedoch um den Faktor 5×10^2 langsamer ab als die Bildung von IMP aus Hypoxanthin.

Die Synthese von IMP und GMP aus den entsprechenden Basen ist von großer Bedeutung für die Regulation der Purinbiosynthese. Verminderte oder fehlende Aktivität der HPRT führt zu einer starken Beschleunigung der Biosynthese mit dem Zweck, die intrazellulären Nukleotidspiegel aufrechtzuerhalten. Die Folge ist eine exzessiv gesteigerte Harnsäuresynthese, die klinischen Folgen sind Hyperurikämie, Nephrolithiasis, Gichtniere und nachfolgend Niereninsuffizienz häufig bereits im Kindesalter, in Einzelfällen im Säuglingsalter. Bei vollständig fehlender Aktivität des Enzyms treten zusätzlich neurologische Symptome auf (Lesch-Nyhan-Syndrom). Der Übergang zwischen den klinischen Bildern bei partiellem Mangel bzw. fehlender Aktivität der HPRT ist fließend. Die Entwicklung neurologischer Symptome dürfte allein von der Enzymaktivität im Gehirn abhängen, die in vivo nicht den Ergebnissen von in vitro-Untersuchungen in peripheren Geweben zu entsprechen braucht (60). Erniedrigte oder fehlende Aktivität der APRT führt dagegen nicht zu einer Beschleunigung der Purinbiosynthese. Adenin entsteht beim Menschen nicht durch Abbau von Adennukleotiden, sondern ist ein Produkt des Polyaminstoffwechsels. APRT ist beim Menschen das einzige Enzym, das Adenin im Intermediärstoffwechsel weiterleiten kann. Geschieht dies nicht, so entsteht aus Adenin mit Hilfe der Xanthinoxidase das extrem schwer lösliche 2,8-Dihydroxyadenin, das zu Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz führt. Man hat deshalb die Funktion der APRT als eine "Entgiftung" bezeichnet (103).

2.1.2. Harnsäuresynthese aus Nahrungspurinen

Zusammenhänge zwischen Nahrungspurinen und Harnsäurestoffwechsel wurden erstmals um die Jahrhundertwende von BURIAN und SCHUR (16,17) untersucht. Sie prägten die Begriffe "endogene" (aus der körpereigenen Synthese stammende) und "exogene Uratquote" (aus Nahrungspurinen hervorgegangene Harnsäuremenge).

NUGENT und TYLER (84) verwendeten erstmals chemisch definierte Purinquellen (Ribonukleinsäuren) zur Untersuchung des Einflusses von Nahrungspurinen auf den Harnsäurestoffwechsel. Durch die Einführung purinfreier, halbsynthetischer Formeldiäten konnten ZÖLLNER und Mitarbeiter zeigen, daß verschiedene Purine in ihrer Wirkung auf den Harnsäurestoffwechsel erhebliche Unterschiede zeigen und daß unter der in Mitteleuropa üblichen Diät etwa die Hälfte der synthetisierten Harnsäure aus Nahrungspurinen stammt (137).

Soweit bisher bekannt ist, haben die Nahrungspurine keinen Einfluß auf die Purinbiosynthese (13,139). Diese früheren indirekten Hinweise wurden von LÖFFLER et al. (74) mit Hilfe des Einbaus von markiertem Glyzin in vivo bestätigt. Der fehlende Einfluß auf die Biosynthese könnte damit erklärt werden, daß Nukleotide aus der Nahrung nicht rasch genug resorbiert werden, um in genügender Konzentration die Zellen zu erreichen. Es sprechen jedoch viele Befunde dafür, daß Purine in Form von Nukleosiden resorbiert werden (41). Die Dünndarmmukosa enthält außerdem sämtliche zum Purinabbau erforderlichen Enzyme. Es ist deshalb möglich, daß Nahrungspurine die Blutbahn bereits in Form von Harnsäure erreichen.

2.1.3. Ausscheidung der Harnsäure

Harnsäure entsteht beim Menschen in Leber und Dünndarm, da nur in diesen Organen nennenswerte Aktivitäten der Xanthinoxidase (XOD) zu finden sind. Die Harnsäureausscheidung erfolgt beim Gesunden zu etwa 80 Prozent renal

durch Zusammenwirken von glomerulärer Filtration sowie tubulärer Rückresorption und Sekretion (50,114). Eine Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung kann sowohl durch im Körper entstehende Stoffe wie Milchsäure, Benztraubensäure, β -Hydroxybuttersäure und Azetessigsäure als auch durch Medikamenteneinnahme (vor allem Thiazid-diuretika) erfolgen (42,71). Eine erhöhte Milchsäurekonzentration bei gesteigerter körperlicher Aktivität und Alkoholgenuß bewirkt ebenso wie die Ketose des Hungernden und des Diabetikers über die Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung einen Anstieg des Plasmaharnsäurespiegels. Hinzu kommt im Falle von Fasten und körperlicher Belastung ein vermehrter Zellumsatz.

Neben der renalen Harnsäureausscheidung gelangt etwa ein Fünftel der täglich umgesetzten Harnsäure über Speichel, Magensaft, Galle, Pankreas- und Darmsekret in den Gastrointestinaltrakt. Weitere extrarenale Ausscheidungswege der Harnsäure sind beim Menschen zu vernachlässigen (42). Infolge einer bakteriellen Zerstörung der Purin-substanzen durch die Darmflora enthält der Stuhl normalerweise keine oder sehr geringe Mengen von Harnsäure (77). Vermutlich ist die über den Magen-Darm-Trakt ausgeschiedene Harnsäureportion interindividuell keine konstante Größe (77).

Eine erhöhte enterale Ausscheidung findet sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz (110). Die vollständige Kompensation einer renalen Ausscheidungsschwäche für Harnsäure kann jedoch nicht erreicht werden, da die Epithelien der Verdauungsorgane Harnsäure nicht gegen einen Konzentrationsgradienten transportieren können (77). So erwies sich intestinale Perfusion hinsichtlich einer Entfernung von Harnsäure bei der Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz als unwirksam (94).

2.2. Epidemiologie der Plasmaharnsäurekonzentration

Harnsäure entsteht beim Menschen als Endprodukt des Purinstoffwechsels und verteilt sich gleichmäßig im Extrazellulärraum sowie in geringerer Konzentration in den Erythrocyten (71).

Unter physiologischen Bedingungen ist der Verteilungsraum für Harnsäure konstant, so daß die Gesamtmenge der im Körper vorhandenen Harnsäure (Harnsäurepool) bei Normalpersonen der Plasmaharnsäurekonzentration proportional ist (95). Die Plasmaharnsäurekonzentration ist deshalb zusammen mit der renalen Harnsäureausscheidung, deren Bestimmung die Unterscheidung zwischen vermehrter endogener Synthese und verminderter renaler Ausscheidung der Harnsäure als Ursache einer Gicht oder Hyperurikämie erlaubt, der wichtigste klinische Parameter bei der Untersuchung des Harnsäurestoffwechsels (71).

Die Festlegung einer oberen Normgrenze für die Plasmakonzentration von Harnsäure erfolgt am einfachsten nach physikochemischen Gesichtspunkten. Da die Löslichkeit von Mononatriumurat im Plasma bei Körpertemperatur nur 6,4 mg/100 ml beträgt (86), führt jede höhere Harnsäurekonzentration zwangsläufig zur Ausfällung und Ablagerung von Harnsäure bzw. Harnsäuresalzen in den Geweben. In Übereinstimmung damit steht die klinische Erfahrung, daß Gichtanfälle unterhalb einer Plasmaharnsäurekonzentration von 6,5 mg/100 ml nicht vorkommen, wenn man von einer vorübergehenden Senkung während des Anfalls absieht, und daß sie zwischen 6,5 und 7,0 mg/100 ml ein sehr seltenes Ereignis sind (71).

Zwischen Serum- und Plasmaharnsäurekonzentration besteht bei den heute gebräuchlichen enzymatischen Bestimmungsmethoden kein Unterschied (69).

Die Höhe des Plasmaharnsäurespiegels zeigt beim Menschen alters- und geschlechtsbedingte Unterschiede. MIKKELSEN et al. (79) bestimmten im Rahmen der Tekumseh-Studie von April 1959 bis Oktober 1960 die Plasmaharnsäurekonzentration von 6000 unausgewählten Personen im Staate Mi-

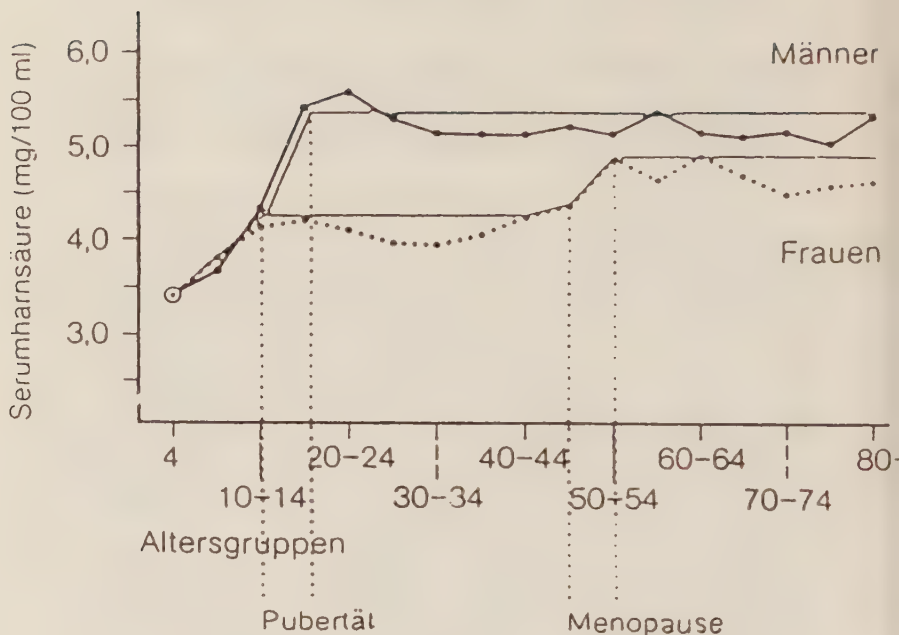


Abb. 2.2. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Plasma-harnsäurekonzentration (Tekumseh-Studie. Nach MIKKELSEN et al. (79))

chigan, USA. Abbildung 2.2. zeigt die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der enzymatisch bestimmten Plasmaharnsäurewerte dieser Personen. Für beide Geschlechter ist die Höhe der Plasmaharnsäurekonzentration im Alter von vier Jahren mit einem Durchschnittswert von etwa 3,4 mg/100 ml am niedrigsten. Vom vierten Lebensjahr bis zur Pubertät steigt die Plasmaharnsäurekonzentration um etwa 0,8 mg/100 ml an. Während bei den Knaben die Plasmaharnsäure in der Pubertät stark ansteigt und im Erwachsenenalter einen durchschnittlichen Wert von mehr als 5 mg/100 ml erreicht, bleibt bei den Frauen der in der Pubertät er-

reichte Plasmaspiegel von 4,2 mg/100 ml über Jahrzehnte nahezu konstant und steigt dann in der Menopause auf Werte an, die nur wenig unter denen gleichaltriger Männer liegen. Ähnliche Durchschnittswerte fanden sich vor 20 Jahren bei der weißen Bevölkerung vieler westlicher Länder und Australiens (71).

Veränderte Ernährungsgewohnheiten (hoher Puringehalt der Nahrung, Alkoholkonsum) von Wohlstandsgesellschaften bewirken einen Anstieg der mittleren Plasmaharnsäurekonzentration einer Bevölkerung. In Süddeutschland ergab sich z.B. zwischen 1962 (134) und 1971 (39) bei vergleichbaren Kollektiven von Männern ein Anstieg der mittleren Plasmaharnsäurekonzentration von 4,9 auf 6,0 mg/100 ml. Das Ergebnis dieser Untersuchung kann als repräsentativ für einen Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration in allen westlichen Überflußgesellschaften angesehen werden.

2.3. Der Einfluß von Nahrungsbestandteilen auf den Harnsäurestoffwechsel

Die Erfahrungen zweier Weltkriege ließen in Europa einen deutlichen Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten einerseits und Häufigkeit der Hyperurikämie und Gicht andererseits erkennen. Amerikanische Autoren standen trotzdem einer diätetischen Therapie von Hyperurikämie und Gicht bis in jüngste Zeit skeptisch gegenüber (48,116), vor allem wohl deshalb, weil über die Größe der Harnsäurewerte in Plasma und Urin nur wenige unter standardisierten Bedingungen gewonnene Ergebnisse vorlagen.

Die Tatsache, daß Gicht in den Hungerzeiten während und nach dem Ersten und Zweiten Weltkrieg so gut wie ausgestorben war, während sie heute eine der häufigsten Krankheiten darstellt, ist auf veränderte Ernährungsgewohnheiten westlicher Überflußgesellschaften, insbesondere vermehrten Fleisch- und Alkoholkonsum, zurückzuführen.

2.3.1. Purinarmer und purinfreier Diät

Experimentelle Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels in vivo setzten standardisierte Ernährungsbedingungen voraus. Eine exakt gleichförmige Ernährung ließ sich jedoch erst durch Verwendung flüssiger Formeldiäten erreichen. Diese Versuchsdiäten müssen dabei isoenergetisch sein, d.h. das Körpergewicht konstant halten, da Änderungen der Energiezufuhr auch Auswirkungen auf den Harnsäurestoffwechsel haben (42). Zu Beginn einer Untersuchung muß zunächst einmal die Vergrößerung des Harnsäurepools durch Nahrungspurine rückgängig gemacht werden, was mehrere Tage in Anspruch nimmt (137). Ein steady state, d.h. täglich gleichbleibende Ausscheidungsraten, stellt sich nach einer Versuchsperiode von mindestens einer Woche, besser von zehn Tagen ein. Die Länge einer solchen Vorperiode hängt von den Ausgangswerten ab. STAFFORD und EMMERSON (113) fanden bei gesunden jungen Australiern z.B. nach sieben Tagen noch Plasmakonzentrationen über 6,0 mg/100 ml, was durch den dort üblichen großen Fleischkonsum zu erklären ist.

ZÖLLNER und GRIEBSCH (138) beobachteten bei elf gesunden Versuchspersonen unter purinfreier isoenergetischer Formeldiät innerhalb von zehn Tagen einen Abfall des Plasmaharnsäurespiegels von durchschnittlich 4,9 auf 3,1 mg/100 ml, während sich die renale Harnsäureausscheidung von 500 - 600 mg auf durchschnittlich 330 mg/Tag verminderte. Untersuchungen unter purinarmer Diät (aus üblichen Nahrungsmitteln bestehend) ergaben zum Teil einen wesentlich geringeren Abfall der Harnsäure in Plasma und Urin (vgl. Tab. 2.3.1.).

Der große Schwankungsberich der Harnsäurewerte unter purinarmer Diät läßt sich darauf zurückführen, daß zum einen die Diätformen unterschiedlich waren, und zum anderen nicht bei allen Autoren ausreichend auf die Erreichung eines steady state geachtet wurde.

Tab. 2.3.1. Plasmaharnsäurekonzentration und renale Harnsäureausscheidung unter purinarmer Diät (Zusammenfassung von Literaturangaben).

Autoren	Diätform	Plasma- harnsäure	n	Urinharn- säure	n
NUGENT und TYLER (1959) (84)	purinarmer Nahrungsmittel	5,11 mg/ 100 ml	5	501 mg/ Tag	5
SEEGMILLER et al. (1962) (98)	purinarmer Standarddiät	4,61	7	469	6
SEEGMILLER et al. (1961) (97)	purinarmer Standarddiät	4,80	7	433	6
WASLIEN et al. (1968) (118)	Formeldiät, teilweise er- gänzt durch purinarmer Le- bensmittel	4,86	5	373	5
ZÖLLNER u. GRÖBNER (1970) (135)	purinarmer Standarddiät	3,86	5	365	5

2.3.2. Der Einfluß verschiedener Nahrungspurine auf den Harnsäurestoffwechsel

Die dosierte Zulage von Purinen zu einer isoenergetischen purinfreien Formeldiät verhindert Schwankungen in der Purinbelastung und zeigt - nach Erreichen eines steady state - quantitative Beziehungen zwischen einer chemisch definierten Purinquelle einerseits und Plasmaharnsäurekonzentration sowie renaler Harnsäureausscheidung andererseits.

Für die Erzeugung einer alimentären Hyperurikämie stehen verschiedene purinhaltige Substanzen zur Verfügung. Je stärker die Purine in der Nahrung in Purinnukleotide zer-

legt sind, desto größer ist die Wirkung auf den Plasmaharnsäurespiegel und die renale Harnsäureausscheidung (137). Werden beispielsweise die Nukleotide AMP und GMP verabreicht, so ist, bezogen auf den Gehalt an Purinen, der Anstieg der Plasmaharnsäure und die Harnsäureausscheidung wesentlich größer als nach Gabe von Ribonukleinsäure und Desoxyribonukleinsäure. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der unterschiedlichen Resorptionsrate infolge einer unterschiedlich raschen intestinalen Hydrolyse von RNS und DNS. Setzt man die Mehrausscheidung von Harnsäure in Beziehung zur Purinbelastung, so zeigt sich, daß im Falle der Nukleotide 80%, der RNS 50% und der DNS nur 25% der zugeführten Purine als Harnsäure renal ausgeschieden werden (137).

In den letzten zehn Jahren wurde als Purinquelle hauptsächlich RNS verwendet, da RNS die Hauptquelle der Nahrungspurine darstellt. Über einen Bereich von 0 - 4 g RNS pro Tag steigt die Plasmaharnsäurekonzentration und die renale Harnsäureausscheidung proportional zur verabreichten Purindosis an (137). Die bei anderen Untersuchungen gefundenen Werte unter 7 g (84) und 16 g (68,110) sprechen dafür, daß auch bei höheren Dosen als 4 g RNS der weitere Anstieg proportional ist. Nach Berechnungen von ZÖLLNER et al. (137) führt 1 g RNS (DNS) zu einem Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration um 0,9 (0,4) mg/100 ml, während die renale Harnsäureausscheidung um durchschnittlich 140 (68) mg/Tag ansteigt.

Angeichts der großen Bedeutung, die Nahrungspurine für die Entstehung von Hyperurikämie und Gicht spielen, ist die Kenntnis vom Puringehalt der üblichen Nahrungsmittel eine wichtige Voraussetzung sowohl für experimentelle Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels als auch für die diätetische Behandlung von Gichtpatienten. Aus Tabelle 2.3.2. geht hervor, daß einige Nahrungsmittel, die früher als purinarm angesehen wurden (z.B. Spinat, Spargel) pro Energieeinheit mehr Purine enthalten als Fleisch. Der Ersatz von Fleisch durch gleiche Energiemengen aus diesen Gemüsen führt deshalb sogar noch zu einer Steige-

rung der Plasmaharnsäurekonzentration.

Tab. 2.3.2. Nahrungsmittelgruppen und Gehalt an Harnsäure
(berechnet aus dem Purin-N-Gehalt) (40)

Nahrungsmittelgruppen	mg Harnsäure pro 100 kcal
1. Innereien	185 - 910
2. Fleisch	40 - 80
3. Fleischextrakt	950
4. Fisch	
a) purinarm, z.B. Forelle, Kabeljau	150 - 210
b) purinreich, z.B. Anchovis, Ölsardinen	90 - 280
5. Gemüse	
a) purinarm, z.B. Kopfsalat, Rosenkohl	30 - 100
b) purinreich, z.B. Spinat, Spargel	50 - 350
6. Zucker, Reis, Mehlprodukte	0 - 15
7. Molkereiprodukte	0 - 1
8. Getränke	
a) Bier	16
b) Wein, Kaffee	0

2.3.3. Der Einfluß von Nahrungseiweiß und Aminosäuren auf den Harnsäurestoffwechsel

Die Beeinflußbarkeit des Harnsäurestoffwechsels durch den Eiweißgehalt der Nahrung ist ebenfalls seit der Jahrhundertwende bekannt (66,117). Die Untersuchungen verschiedener Autoren zeigen übereinstimmend eine Erhöhung der renalen Harnsäureausscheidung unter proteinreicher Diät (8,13,118). Unklarheiten über den Einfluß von Eiweiß auf den Plasmaharnsäurespiegel (13,118) konnten erst durch Anwendung von Formeldiäten geklärt werden. Nach Untersuchungen von LÖFFLER et al. (73), die den Proteingehalt unter purinfreier Formeldiät variierten, kommt es bei

vermehrter Proteinzufuhr zu einem Anstieg der renalen harnsäureausscheidung bei gleichzeitigem Abfall des Plasmaharnsäurespiegels (vgl. Tab. 2.3.3.)

Tab. 2.3.3. Plasmaharnsäurekonzentration, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäureclearance bei verschiedenen Eiweißgehalten einer purinfreien isoenergetischen Formeldiät (I/II/III = 12/24/36 Energieprozent Eiweiß).
Aus LÖFFLER et al. (73)

	I	II	III
Plasmaharnsäurekonzentration (mg/100 ml)	3,72 ± 0,55	2,84 ± 0,6	2,51 ± 0,44
Renale Harnsäureausscheidung (mg/Tag)	287 ± 48	356 ± 73	386 ± 84
Harnsäureclearance (ml/min)	5,4 ± 0,94	8,8 ± 1,9	10,9 ± 1,7

Die gesteigerte Harnsäureausscheidung beruht nach Untersuchungen von MATZKIES et al. (75) zumindest teilweise auf der urikosurischen Wirkung der aus Nahrungspurinen stammenden Aminosäuren, welche ja mit steigendem Eiweißgehalt der Nahrung vermehrt im Körper anfallen. Daneben werden jedoch weitere Mechanismen diskutiert. So fanden BIEN et al. (8) bei Zulage von Eiweiß einen gesteigerten Einbau von markiertem Glyzin in die Urinharnsäure, was für eine erhöhte endogene Harnsäuresynthese spricht. Dabei wurden jedoch Harnsäureumsatz und fraktionelle renale und enterale Ausscheidung nicht bestimmt. Die beobachtete Mehrausscheidung von Isotopen als Urinharnsäure könnte auch eine Folge der bei Anwendung urikosurisch

wirksamer Maßnahmen eintretenden Umverteilung der fraktionellen Harnsäureausscheidung sein.

Im Rahmen der diätetischen Behandlung von Hyperurikämie und Gicht besteht keine Notwendigkeit, den purinfreien Eiweißgehalt der Nahrung zu beschränken, da unter Proteinzufuhr die Plasmaharnsäurekonzentration abnimmt, während die renale Harnsäureausscheidung im Rahmen des Eiweißgehalts üblicher Nahrungsmittel nur geringfügig ansteigt.

2.3.4. Weitere Nahrungsfaktoren, die den Harnsäurestoffwechsel beeinflussen

Neben Purinen und Eiweiß führen auch Kohlenhydrate und Fette bei sehr hoher Zufuhr zu Veränderungen des Harnsäurestoffwechsels. Alkoholische Getränke führen zu einer Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung. Die Adipositas als Folge einer Über- und Fehlernährung und damit einer Summe der genannten Faktoren geht ebenfalls mit einem erhöhten Plasmaharnsäurespiegel einher. Diese Veränderungen sollten nur kurz erwähnt werden, da sie nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen sind. Eine ausführliche Darstellung findet sich bei SPANN (112).

2.4. Veränderungen des Harnsäurestoffwechsels bei Anwendung harnsäuresenkender Medikamente

2.4.1. Allopurinol

Allopurinol, zunächst als Tumorchemotherapeutikum synthetisiert, zeigte wenig oder keinen Effekt auf das Tumorstoffwechselwachstum (100), erwies sich jedoch als Hemmstoff der Harnsäuresynthese und wird seit 1963 zur Behandlung der Hyperurikämie verwendet (22,62,91,92,126,130).

Überschüssige Purinbasen werden über das Zwischenprodukt Xanthin bzw. Hypoxanthin durch das Enzym Xanthinoxidase irreversibel zu Harnsäure oxidiert, die beim Menschen

unverändert im Urin ausgeschieden wird. Infolge einer kompetitiven Hemmung der Xanthinoxydase durch Allopurinol (29) wird weniger Harnsäure ausgeschieden. Gleichzeitig steigt die Ausscheidung von Hypoxanthin und Xanthin an. Die Verringerung der renalen Harnsäureausscheidung wird bei den meisten Versuchspersonen nicht vollständig durch vermehrte Oxypurinelimination - im folgenden wird als "Oxypurine" die Summe von Hypoxanthin und Xanthin bezeichnet - kompensiert (22,62,90,92,130), d.h., die Gesamtpurinausscheidung ist unter Allopurinol vermindert. Dies legte die Vermutung nahe, daß Allopurinol bzw. dessen Oxydationsprodukt Oxypurinol auch zu einer Beeinflussung der Purinbiosynthese führt.

Das Schlüsselenzym der Purinbiosynthese, die Glutamin-Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase, katalysiert den ersten spezifischen Schritt der Purinbiosynthese, die Bildung von Phosphoribosylamin (PRA) aus den Substraten Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) und Glutamin (Abb. 2.4. 1.). Diese Reaktion ist irreversibel und geschwindigkeitsbestimmend für die gesamte Purinbiosynthese (60). Da die PRPP-Konzentration in der Zelle beträchtlich unter der für die maximale Reaktionsgeschwindigkeit der Glutamin-PRPP-Amidotransferase notwendigen Höhe liegt (31), übt jede Änderung des PRPP-Gehaltes einen unmittelbaren Einfluß auf die Purinbiosynthese aus. Die Abnahme der Purinbiosynthese kann also zum einen durch vermehrten Verbrauch von PRPP, zum anderen aber auch durch Hemmung der Glutamin-PRPP-Amidotransferase erklärt werden:

1. Allopurinol führt durch Hemmung der Xanthinoxydase zu einer erhöhten Konzentration von Hypoxanthin und damit zu einer vermehrten Bildung von Inosinsäure aus Hypoxanthin. Inosin-5-Monophosphat sowie die daraus entstehenden Adenin- und Guaninnukleotide sind allosterische Inhibitoren der Glutamin-PRPP-Amidotransferase (20).
2. Allopurinol ist wie sein natürliches Analog Hypoxanthin ein Substrat der HPRT, die aus Allopurinol und PRPP ein Allopurinolribonukleotid synthetisiert. Dieses hemmt

ebenfalls die Glutamin-PRPP-Amidotransferase (76).

3. Das bei den unter 1. und 2. genannten Reaktionen verbrauchte PRPP steht nicht mehr für die Biosynthese zur Verfügung (30).

Auf eine alternative Hypothese zur Erklärung des Purindefizits nach Gabe von Allopurinol wird von ZÖLLNER und GRÖBNER (135) hingewiesen. Ihre Ergebnisse zeigen, daß Allopurinol fast die ganze exogene Uratquote eliminiert, während sein Einfluß auf die endogene Uratquote gering ist. Als mögliche Erklärung wird angenommen, daß sich Allopurinol im Dünndarmepithel anreichert und die dort reichlich vorhandene Xanthinoxidase (120) hemmt. Es wäre denkbar, daß die dabei vermehrt entstehenden Oxypurine nicht ins Interstitium oder Plasma, sondern in das Darmlumen diffundieren und dem Körper über den Darm verlorengehen (44).

2.4.1.1. Weitere Wirkungen von Allopurinol

Allopurinol und sein wichtigster Metabolit Oxypurinol hemmen die Biosynthese der Pyrimidine. Verschiedene Autoren (30,58) beobachteten unter Allopurinoltherapie einen Anstieg der renalen Ausscheidung von Orotsäure und Orotidin. Dieser Anstieg ist auf Hemmung des Enzyms Orotidyldecarboxylase (ODC) zurückzuführen, welche für die Umwandlung von Orotidin-5-Monophosphat zu Uridin-5-Monophosphat verantwortlich ist (vgl. Abb. 2.4.1.1.).

KELLEY und BEARDMORE (5,58) konnten in vitro zeigen, daß die Mononukleotide von Allopurinol, Oxypurinol und Xanthin ausgeprägte Inhibitoren der ODC sind. Im Falle eines totalen Aktivitätsverlustes der HPRT beim Lesch-Nyhan-Syndrom dürfte das durch Orotat-Phosphoribosyltransferase synthetisierte 7-Oxypurinol-Ribonukleotid der einzige Metabolit sein, der die ODC hemmt (44), da die Allopurinol-, Xanthin- und Oxypurinol-1-Ribonukleotide unter dem Einfluß der HPRT gebildet werden.

Nach ein- bis zweiwöchiger fortgesetzter Verabreichung von Allopurinol wird die zunächst beobachtete Aktivi-

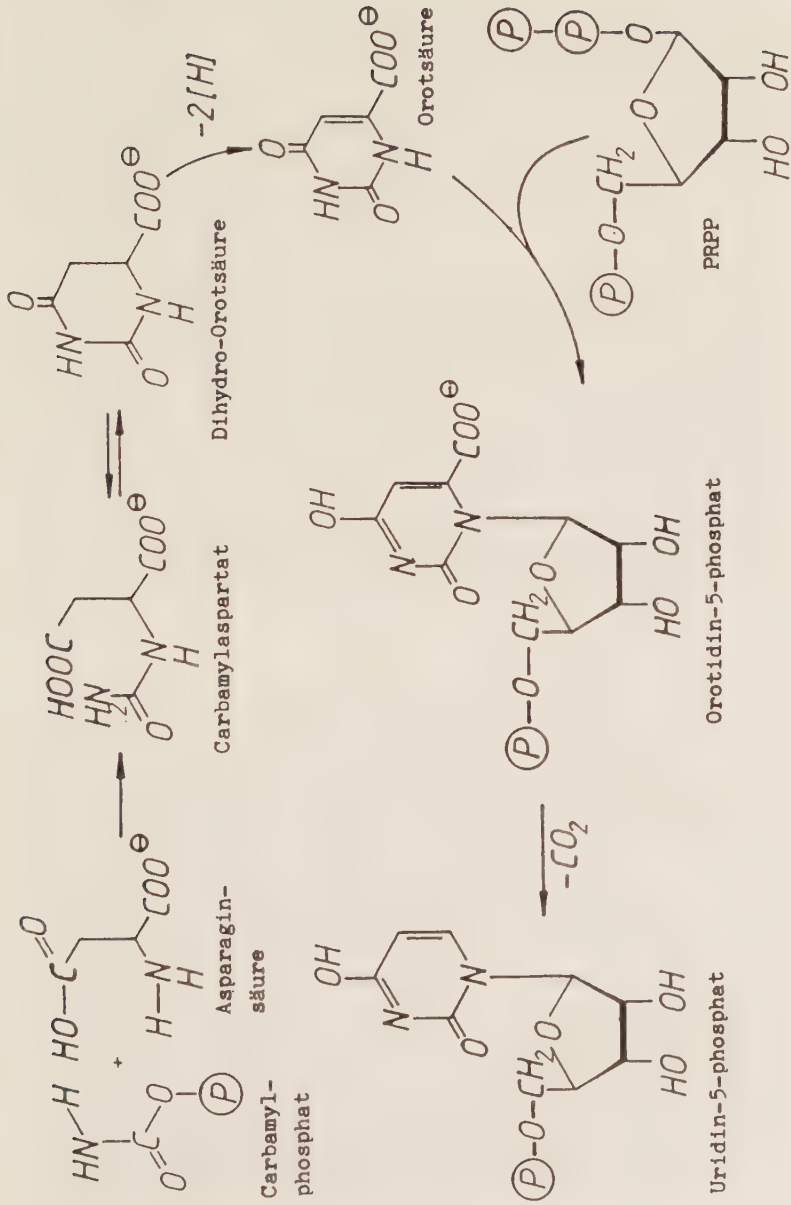


Abb. 2.4.1.1. Pyrimidinsynthese (Aus Karlson (54))

tätshemmung der ODC von einem Anstieg sowohl der Orotat-Phosphoribosyltransferase als auch der ODC abgelöst (32). Hierfür könnte eine Enzymstabilisierung durch Änderung der Molekülgröße verantwortlich sein (45).

Durch zusätzliche Gabe von RNS sowie Purin- und Pyrimidinnukleotiden gelingt es, die durch Allopurinol induzierte Orotazidurie zu vermindern (136). Das Ergebnis dieser Untersuchung spricht für eine Hemmung der endogenen Pyrimidinsynthese durch exogene Purin- und Pyrimidinderivate.

Orotsäure selbst hat einen urikosurischen Effekt (59). Es hemmt außerdem die Purinbiosynthese durch Verbrauch von PRPP (beim Aufbau des entsprechenden Nukleotids). Orotsäure wird deshalb zur Senkung der Plasmaharnsäure bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz eingesetzt, da hier Urikosurika ihre Wirksamkeit verlieren und die Kumulation von Oxypurinol zu toxischen Reaktionen führt.

Über eine Änderung der renalen Ausscheidung der Pyrimidinendprodukte β -Alanin und β -Aminoisobuttersäure durch Allopurinol liegen bisher keine Untersuchungen vor.

2.4.2. Urikosurika

Urikosurika sind eine chemisch heterogene Gruppe von Arzneimitteln, denen eine Hemmung der Harnsäurerückresorption im Nierentubulus gemeinsam ist. Die Folge ist eine Senkung der Plasmaharnsäurekonzentration durch Verbesserung der renalen Harnsäureausscheidung.

Nach Erreichen eines neuen Gleichgewichts des Harnsäurestoffwechsels sollte definitionsgemäß (es wird lediglich die Ausscheidung über einen von zwei möglichen Wegen verbessert und damit eine Umverteilung der fraktionellen renalen und enteralen Ausscheidung induziert) eine geringe Vermehrung der renalen Harnsäureausscheidung bestehen bleiben. Diese ist jedoch häufig nicht nachzuweisen. Weitere Wirkungen auf den Harnsäurestoffwechsel (z.B. Hemmung der Resorption von Nahrungspurinen) können deshalb nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen

werden.

Die Verbesserung der renalen Harnsäureausscheidung läßt sich quantitativ als eine Zunahme der renalen Harnsäureclearance angeben. Die Umverteilung der fraktionellen Harnsäureausscheidung kann mit Hilfe von Isotopenverdünnungsexperimenten (6) untersucht werden. Die Untersuchungen unter Probenecid (10), Phenylbutazon (124) und vermehrter Zufuhr von Nahrungsprotein (13) bestätigen die theoretische Schlußfolgerung.

Die heute gebräuchlichen Urikosurika sind Probenecid und Benzbromaron. Benzbromaron hat im Vergleich zu den meisten urikosurisch wirksamen Medikamenten den großen Vorteil, daß es aufgrund der langen Halbwertszeit seiner urikosurischen Wirkung nur einmal täglich eingenommen werden muß.

Aufgrund ihres Wirkungsmechanismus können Urikosurika zu Nephrolithiasis und tubulärer Ausfällung von Harnsäure bis hin zu akuter Anurie führen, wenn nicht geeignete Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (großes Urinvolumen, einschleichende Dosierung, Harnneutralisierung während der Phase der Harnsäuremehrausscheidung).

2.5. Pathogenese der Hyperurikämie und Gicht

Unter Hyperurikämie versteht man eine Erhöhung der Plasmaharnsäure über 6,4 mg/100 ml, die mit Gichtanfällen, Gichtniere, Nephrolithiasis und Weichteiltophi einhergehen kann. Das Risiko, mit dem sich die Gicht entwickelt, nimmt mit steigender Plasmaharnsäurekonzentration zu. Liegt der Plasmaharnsäurespiegel beispielsweise zwischen 8 und 8,9 mg/100 ml, dann treten bei 36% der Patienten Gichtanfälle auf, bei Konzentrationen über 9 mg/100 ml sind Gichtanfälle nahezu gewiß (Zusammenfassung bei 77).

Die weitaus häufigste Ursache der Gichterkrankung ist eine angeborene renale Ausscheidungsschwäche für Harnsäure. Zur Manifestation der Hyperurikämie bedarf es einer purinreichen Ernährung und/oder Faktoren, die die Harnsäureausscheidung hemmen. Als weitere Ursache ist

eine pathologisch vermehrte endogene Harnsäuresynthese zu erwähnen, die angeborene (z.B. Lesch-Nyhan-Syndrom (56)) oder erworben sein kann (Leukämie, Polycythämie, hämolytische Anämie). Da in diesen Fällen die Nierenfunktion normal ist, stellt häufig die Nephrolithiasis infolge erhöhter Harnsäurekonzentration in den Harnwegen die erste Manifestation einer Störung des Harnsäurestoffwechsels dar.

Die Hyperurikämie infolge des isolierten tubulären Sekretionsdefekts für Harnsäure ist eine Krankheit, die vorwiegend Männer im mittleren Lebensalter betrifft. Je nach Ernährungsweise können jedoch z.B. Gichtanfälle auch schon um das 20. Lebensjahr vorkommen. Frauen entwickeln die Hyperurikämie erst nach der Menopause. Eine primäre Hyperurikämie bei Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter ist eine Rarität.

Die Ursache dieser unterschiedlichen Verteilung sind geschlechtsspezifische Unterschiede der renalen Harnsäureclearance. Der niedrige Plasmaharnsäurespiegel bei Frauen im gebärfähigen Alter wird auf eine erhöhte renale Harnsäureclearance durch den Einfluß von Sexualhormonen zurückgeführt. Aus den Ergebnissen von elf publizierten Studien läßt sich eine durchschnittlich um 1,19 mg/100 ml niedrigere Plasmaharnsäurekonzentration bei Frauen berechnen (47,79,104).

Nach heute bekannten Ergebnissen ist die urikosurische Wirkung der Östrogene für die erhöhte Harnsäureclearance verantwortlich. So stellten beispielsweise NICHOLLS et al. (83) bei 17 von 20 transsexuellen, purinarm ernährten Männern im Alter zwischen 19 und 55 Jahren während einer viele Wochen bis Monate dauernden Östrogenbehandlung einen signifikanten Abfall der mittleren Plasmaharnsäurekonzentration von 4,8 auf 4,1 mg/100 ml fest. Unter der Östrogenbehandlung erhöhten sich renale Ausscheidung und Clearance von Harnsäure im Mittel von 414 auf 529 mg/Tag bzw. von 6,3 auf 9,1 ml/min. Vergleichende Ergebnisse liegen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms des Mannes mit Östrogenpräparaten vor (zitiert bei 75). Entsprechend steigt die Plasmaharnsäurekonzentration.

tration nach Wegfall der Hormonwirkung, z.B. bei Frauen in der Menopause, an.

Zum Verständnis der Physiologie bzw. Pathologie des Harnsäurestoffwechsels eignet sich sehr gut der Vergleich mit einem Brunnen mit je zwei Zu- und Abflüssen. Dieser Vergleich ist statthaft, da nichts dafür spricht, daß zwischen oraler Purinzufuhr und -synthese einerseits und Harnsäureausscheidung andererseits ein Regelmechanismus eingeschaltet ist (133).

Der Wasserspiegel des Brunnens (Plasmaharnsäurespiegel) ist das Ergebnis des Zusammenspiels von Zufluß und Abfluß. Ein Zufluß entspricht der körpereigenen Harnsäuresynthese, der andere den Nahrungspurinen. Die beiden Abflüsse entsprechen der renalen bzw. enteralen Harnsäureausscheidung. Wird nun beispielsweise die Wasserzufuhr erhöht, so steigt der Wasserspiegel so lange an, bis die Spiegelhöhe über den Abflüssen einen Druck erzeugt, der Abfluß und Zufluß einander angleicht.

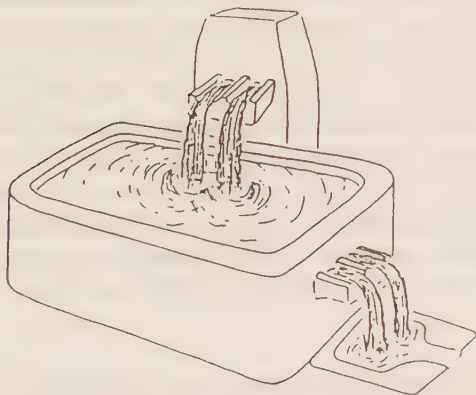


Abb. 2.5. Ein Brunnen als Modell des Harnsäurestoffwechsels mit je zwei Zuflüssen und Abflüssen. Aus ZÖLLNER und GRÖBNER (140).

Jeder Gesunde mit normaler Ausscheidungsfunktion reagiert entsprechend dem Brunnenmodell auf erhöhte Harnsäurezufuhr mit einer Erhöhung des Plasmaharnsäurespiegels und der renalen Harnsäureausscheidung.

Bei Hyperurikämikern und Gichtkranken bewirkt die verminderte Harnsäureausscheidung bzw. die Abflußbehinderung im Brunnen-system einen höheren Wasserspiegel (Plasmaharnsäurespiegel), da zur Ausscheidung der gleichen Wassermenge (Harnsäuremenge) ein erhöhter Druck (Harnsäureplasmaspiegel) nötig ist.

Nach heutigen Erkenntnissen handelt es sich bei der familiären Hyperurikämie um eine Störung des tubulären Sekretations-mechanismus für Harnsäure. Die sekretorische Komponente des tubulären Harnsäuretransportsystems ist primär für Änderungen der Uratausscheidung infolge Schwankungen der Harnsäurekonzentration im Plasma verantwortlich (133). Neben dem tubulären Sekretionsdefekt spielen jedoch die Nahrungspurine eine entscheidende Rolle für die Entstehung der Hyperurikämie und Gicht. So kann beispielsweise unter pruinfreier Formeldiät der Plasmaharnsäurespiegel trotz eingeschränkter Harnsäureausscheidung unter die obere Normgrenze sinken. Andererseits bewirkt die Zulage von Purinen bei Hyperurikämikern im Vergleich zu Gesunden etwa 50 % höhere Plasmaharnsäurespiegel, während die renale Harnsäureausscheidung etwa im gleichen Maß ansteigt wie bei Gesunden (138). Daraus leitet sich ab, daß die Harnsäureclearance beim Gesunden unter oraler Purinzufuhr ansteigt, bei Hyperurikämikern aber ungefähr gleich bleibt. (Tab. 2.5.).

Tab. 2.5. Schematische Darstellung der Änderungen des Harnsäurestoffwechsels bei Gesunden und Hyperurikämikern unter oraler Pruinzufuhr.

	Serumharnsäure	Renale Harnsäure-ausscheidung	Harnsäure-clearance
Gesunde	↑	↑	↑
Hyperurikämiker	↑↑	↑	o - (↑)

3. Eigene Untersuchungen

Teil A: Statistische Untersuchungen (3.1. - 3.3.)

Diese Untersuchungen dienten der Auswertung mehrerer Versuche, die an der Medizinischen Poliklinik der Universität München unter Verwendung einer isoenergetischen purinfreien Formeldiät als Basisdiät durchgeführt wurden. Das Ziel dieser Untersuchungen war einmal die Bestimmung der Größe der endogenen Harnsäuresynthese unter purinfreier Diät allein, zum zweiten sollte festgestellt werden, ob durch Zusammenfassung mehrerer Untersuchungen neue Erkenntnisse über den Einfluß von Nahrungspurinen und Arzneimitteln auf den Harnsäurestoffwechsel gewonnen werden können. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollten in Beziehung gesetzt werden zu den mittels Isotopenverdünnungstechnik erstellten und in der Literatur mitgeteilten Befunden über Poolgröße und Umsatz der Körperharnsäure.

3.1. Methodik

3.1.1. Versuchspersonen

An den Untersuchungen nahmen insgesamt 130 gesunde Versuchspersonen (49 weibliche und 81 männliche) im Alter von 18 bis 33 Jahren teil. Alle Versuchspersonen erhielten eine purinfreie isoenergetische Formeldiät, zusätzlich wurden bei einigen Untersuchungen RNS und/oder harnsäuresenkende Medikamente verabreicht. Die Daten der Versuchspersonen sind in Tab. 3.1.1. zusammengefaßt.

Tab. 3.1.1. Daten der Versuchspersonen ($\bar{x}$: Mittelwert;
SD: Standardabweichung)

	Frauen (n = 49)		Männer (n = 81)	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Alter (Jahre)	23,8	3,2	24,4	2,7
Größe (cm)	167,8	5,8	180,3	6,0
Gewicht (kg)	58,0	8,7	72,1	7,2
Körperoberfläche (m ²)	1,65	0,14	1,90	0,11

3.1.2. Diät

Die purinfreie isoenergetische Formeldiät bestand aus Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten im Verhältnis 15:30:55 Energieprozent. Als Eiweißquelle diente Magermilchpulver (Bayerische Milch-industrie eG, Landshat) mit einem Eiweißgehalt von 36 %, als Fettquelle ein handelsübliches Speiseöl (Livio^R, Union Deutsche Lebensmittel GmbH, Hamburg). Der Kohlenhydratbedarf wurde unter Berücksichtigung der im Milchpulver enthaltenen Anteile durch Maltodextrin^R (Maizena GmbH), ein Glucoseoligomer, gedeckt. Elektrolyte wurden, soweit nicht in ausreichender Menge im Milchpulver enthalten, als NaCl und KCl zugeführt. Die Bestandteile wurden mit Wasser angerührt, die Tagesmenge auf drei bis vier Mahlzeiten verteilt. Dazu erhielten die Versuchspersonen ein Multivitaminpräparat. Als Geschmackskorrigentien waren Zitronensäure, Zimt, Salz, Pfeffer und synthetische Geschmacksstoffe, als Getränke Kaffee, Tee und Mineralwasser erlaubt. Wegen des Einflusses saurer Stoffwechselprodukte auf die renale Harnsäureelimination (43) waren Alkoholgenuß sowie sportliche Aktivitäten verboten.

Der Kalorienbedarf der Versuchspersonen wurde nach der Körperoberfläche errechnet, die dem Diagramm nach DU BOIS (25) entnommen wurde. Aus Körperoberfläche, Alter und Geschlecht läßt sich nach der Tabelle von BOOTHBY und DU BOIS (12) der Grundumsatz der Versuchspersonen bestimmen. Der individuelle Energiebedarf ergab sich durch Multiplikation des Grundumsatzes mit einem Faktor, der je nach körperlicher Arbeit zwischen 1,6 und 1,95 lag (132), damit erhielten wir den Arbeitsumsatz in kcal/Tag.

3.1.3. Dosierung und Zufuhr von Purinen und Arzneimitteln

Als Purinquelle wurde pulverförmige RNS aus Hefe (Boehringer Mannheim GmbH) mit einem Reinheitsgehalt von 95 % verwendet. RNS wurde in einer Dosierung von 2 und 4 Gramm pro Versuchsperson und Tag (teilweise bezogen auf die Körperoberfläche) verabreicht. Die Tagesdosis wurde in gleichen Teilen mit den Mahlzeiten eingenommen.

Alle Arzneimittel (Allopurinol, Benzobromaron) wurden als tägliche Einzeldosis morgens nach dem Frühstück eingenommen. Die Allopurinol-Dosierung war teilweise auf die Körperober-

fläche bezogen. Benzbromaron wurde in einer Dosis von 20 mg pro Versuchsperson und Tag verabreicht.

3.1.4. Versuchsablauf

Bei allen Untersuchungen wurde der 24-Stunden-Urin gesammelt, das Volumen bestimmt und ein Aliquot bis zur Verarbeitung bei -20°C eingefroren. Die renale Harnsäureausscheidung wurde täglich bestimmt und entspricht somit der Zahl der Versuchspersonen an jedem einzelnen Tag. Bei einem Teil der Versuchspersonen wurde zusätzlich die Oxypurinausscheidung im Harn bestimmt.

Blutproben (Heparinblut) wurden zur Harnsäurebestimmung im Plasma morgens nüchtern bei Versuchsbeginn sowie im Abstand von ein bis drei Tagen entnommen. Dadurch ergibt sich bei der Zusammenfassung mehrerer unter den gleichen Voraussetzungen durchgeführten Untersuchungen eine täglich wechselnde Gesamtzahl von Plasmaharnsäurebestimmungen.

3.1.4.1. Formeldiät ohne Zusätze

Die purinfreie Formeldiät allein wurde unterschiedlich lange verabreicht (bis zu 16 Tage). Abb. 3.1.4.1. zeigt kumulativ die Zahl der Versuchspersonen, die über 3, 4, 7, 8, 10, 11, 15 und 16 Tage die purinfreie Diät erhielten. Die Anzahl der Plasmaharnsäurebestimmungen ist in Tab. 3.1.4.1. dargestellt. Die Gesamtzahlen der Versuchspersonen liegen hier niedriger als in Tab. 3.1.1. angegeben, weil in einigen Versuchen von Anfang an RNS zugelegt wurde.

Tab. 3.1.4.1. Anzahl der Plasmaharnsäurebestimmungen unter purinfreier Formeldiät ohne Zusätze. Mit $t=0$ sind Werte bezeichnet, die vor Versuchsbeginn unter Normalkost ermittelt wurden.

Zeit t (Tage)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frauen	36	5	32	10	18	9	16	12	15	15	15
Männer	76	7	50	18	42	20	38	24	41	31	37
Zeit t (Tage)	11	12	13	14	15	16					
Frauen	6	2	4	2	4	1					
Männer	12	9	11	9	11	2					

männliche
Versuchspersonen

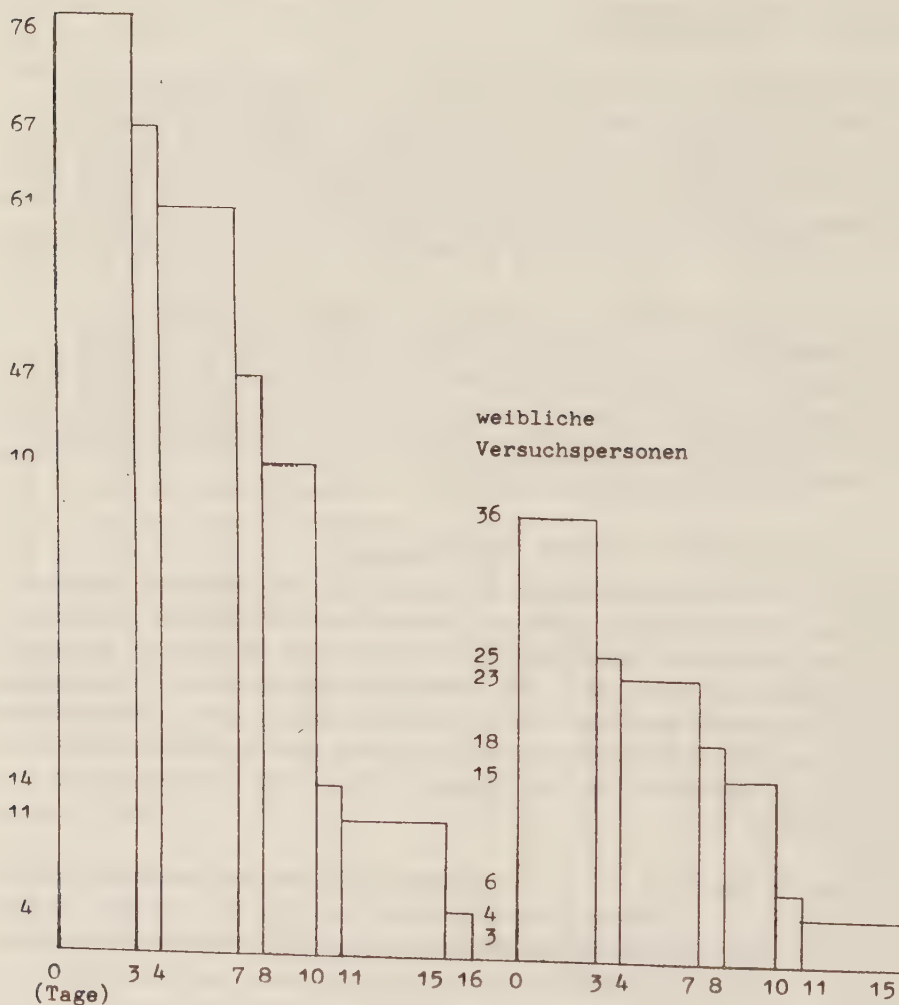


Abb. 3.1.4.1. Dauer der Versuchsperioden und Zahl der Versuchspersonen unter Formeldiät (kumulative Darstellung). Die Ordinate gibt gleichzeitig die Anzahl der Harnsäurebestimmungen an jedem einzelnen Tag an.

3.1.4.2. Formeldiät mit Zulage von Ribonukleinsäure

36 Versuchspersonen erhielten im Anschluß an eine frei gewählte Kost über sechs bis acht Tage die Formeldiät und 2 g RNS/die. Bei den meisten Versuchspersonen wurden zusätzlich zur renalen Harnsäureausscheidung die Oxyपुरinausscheidung sowie die Plasmaharnsäure bestimmt (vgl. Tab. 3.1.4.2.).

Tab. 3.1.4.2. Anzahl der Bestimmungen von Plasmaharnsäure, renaler Harnsäure- und Oxyपुरinausscheidung bei Zulage von 2 g RNS/die.

Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Plasmaharnsäurebestimmungen	29		29		29		29	16	
Harnsäurebestimmungen im Urin		36	36	36	36	36	36	29	7
Oxyपुरinbestimmungen		27	27	27	27	27	27	20	7

Drei Versuchspersonen erhielten im Anschluß an eine 15-tägige purinfreie Formeldiät für weitere sieben Tage 4 g RNS/die. Die Plasmaharnsäurekonzentration wurde während der Purinzufuhr täglich bestimmt.

3.1.4.3. Formeldiät und Zulage von Arzneimitteln

28 Versuchspersonen erhielten unter Formeldiät im Anschluß an eine sechs oder sieben Tage dauernden Belastung mit 2 g RNS/die. zusätzlich über weitere sieben Tage harnsäuresenkende Medikamente in folgender Dosierung:

- 100 mg Allopurinol/die (n = 6)
- 300 mg Allopurinol/die (n = 8)
- 100 mg Allopurinol/die + 20 mg Benzbromaron/die (n = 8)
- 20 mg Benzbromaron/die (n = 8)

Die Oxyपुरinausscheidung wurde bei allen Versuchspersonen während der Verabreichung von Allopurinol täglich bestimmt. Die Plasmaharnsäurebestimmungen erfolgten nach 1, 3, 5, 6 und 7 Tagen.

16 Versuchspersonen erhielten nach einer zehntägigen Vorperiode mit purinfreier Formeldiät allein über acht Tage zusätzlich 250 bzw. 500 mg Allopurinol/m²/die (jeweils acht Versuchspersonen). Die Oxypurinausscheidung im Harn wurde ebenso wie im folgenden Versuch täglich bestimmt, die Plasmaharnsäure nach 2, 4, 6, 7 und 8 Tagen unter Medikation. Acht dieser zuletzt genannten Versuchspersonen (jeweils vier, die 250 und 500 mg Allopurinol/m² erhielten) nahmen an einem weiteren Versuch teil. Die Versuchsbedingungen waren identisch. Die Versuchspersonen nahmen jedoch Formeldiät und Allopurinol je einmal mit und ohne Zusatz von 4 g RNS/1,73 m² Körperoberfläche ein.

3.1.5. Methoden

Die Harnsäurebestimmung in Plasma und Urin erfolgte enzymatisch nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN (89) in der Modifikation von ZÖLLNER (134), die renale Oxypruinausscheidung (Hypoxanthin und Xanthin gemeinsam als Harnsäureäquivalente) nach KLINENBERG et al. (63) mit geringfügigen Modifikationen. Zur Überprüfung der Vollständigkeit des Urinsammelns wurde täglich die Kreatininausscheidung mittels Autoanalyzermethoden bestimmt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte überwiegend mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. des gepaarten t-Tests (93). Daneben wurden folgende Tests benutzt: Berechnungen mittels Regression und Korrelation (93); Vergleich zweier Variationskoeffizienten (93). Ein signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn sich die Ergebnisse auf dem 5 %-Niveau unterschieden.

3.1.6. Literaturübersicht: Untersuchungen über Poolgröße und Umsatz der Körperharnsäure beim Menschen

Es standen 19 Literaturberichte zur Auswertung zur Verfügung (6,7,9,10,11,13,18,19,24,27,34,95,97,103,107,108,109,124,125). Hinzu kamen drei Untersuchungen, die an der medizinischen Poliklinik der Universität München durchgeführt worden waren.

3.1.6.1. Versuchspersonen und Diät

Die ausgewerteten Untersuchungen betrafen 6 gesunde Frauen, 38 gesunde Männer, 7 männliche Patienten mit Hyperurikämie und 43 männliche Patienten mit Gicht. Die verwendete Diät wurde teils

als purinarm, teils als purinfrei bezeichnet. Soweit die Diät näher beschrieben war, geht daraus jedoch hervor, daß es sich um übliche Lebensmittel handelt, die bestenfalls als purinarm, nicht jedoch als purinfrei bezeichnet werden können.

3.1.6.2. Methoden zur Bestimmung von Harnsäurepool und -umsatz

Zur Bestimmung der Gesamtmenge der im Körper vorhandenen Harnsäure bzw. deren Umsatzrate stehen zwei verschiedene Methoden zur Verfügung:

a) ZÖLLNER (133) errechnete den Harnsäurepool aus Plasmaharnsäurekonzentration und Körpergewicht nach folgender Formel:

$$0,254 \times \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Plasmaharnsäurekonzentration (mg/l)}$$

Die mit dieser Formel berechneten Werte wurden von ZÖLLNER als Mindestpool bezeichnet und liegen in der Regel etwas niedriger als die entsprechenden Werte aus Isotopenversuchen. Die Berechnung setzt einen linearen Zusammenhang zwischen Harnsäurepool und den in der Formel verwendeten Parametern voraus. Der Faktor 0,254 entspricht der Summe von Bromidraum und halbem Erythrozytenvolumen bei einem Hämatokrit von 45 %.

b) Die Isotopenverdünnungsmethode zur Bestimmung von Harnsäurepool und -umsatz mit Hilfe einer einmaligen intravenösen Injektion isotonenmarkierter Harnsäure wurde von BENEDICT et al. (6) eingeführt. Die ^{14}C - oder ^{15}N -markierte Harnsäure vermischt sich nach der Injektion mit der Körperharnsäure. Durch die Zufuhr neu gebildeter, nicht markierter Harnsäure in den Pool wird die Isotopenkonzentration laufend verringert, wobei die Geschwindigkeit der Abnahme des Isotopengehaltes der Körperharnsäure ein Maß für die Neubildung der Harnsäure ist. Man mißt nach Isolierung und Reinigung der Urinharnsäure deren Isotopenkonzentration und stellt den Konzentrationsabfall dar, der unter Idealbedingungen eine e-Funktion darstellt. Bei halblogarithmischer Darstellung (Auftragen des natürlichen Logarithmus der Isotopenkonzentration gegen die Zeit) ergibt sich eine Gerade.

Die Poolgröße errechnet sich nach dem Verdünnungsprinzip:

$$A = a (I_1/I_0 - 1)$$

A: Poolgröße (mg)

a: Injizierte Harnsäuremenge (mg)

I_0 : Isotopenkonzentration zur Zeit $t = 0$ (nach vollständiger Mischung der injizierten mit der Körperharnsäure)

I_1 : Isotopenkonzentration der injizierten Harnsäure

Geht man von der Annahme aus, daß zu jeder Zeit die Isotopenkonzentration der Urinharnsäure gleich derjenigen der Körperharnsäure ist, so erhält man I_0 durch Rückwärtsextrapolation auf die Injektionszeit t_0 .

Die Steigung der Geraden ist

$$k = \frac{\ln I_0}{t} \left[\frac{1}{\text{Tage}} \right]$$

und gibt den pro Tag umgesetzten Teil des Harnsäurepools an.
Das Produkt aus A und k gibt den Harnsäureumsatz in mg/Tag an.

Aussagekraft und Fehlermöglichkeiten dieser Methode wurden in früheren Publikationen ausführlich dargestellt (9,133).

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Plasmaharnsäure und renale Harnsäureausscheidung gesunder junger Versuchspersonen unter Normalkost

Tab. 3.2.1. zeigt die durchschnittliche Plasmaharnsäurekonzentration und renale Harnsäureausscheidung unserer Versuchspersonen unter Normalkost. Im Gegensatz zum Plasmaharnsäurespiegel, der grundsätzlich bei Versuchsbeginn bestimmt wurde, war die Größe der Harnsäureausscheidung im Urin unter Normalkost nur bei etwa der Hälfte der Versuchspersonen bekannt.

Tab. 3.2.1. Plasmaharnsäurekonzentration und renale Harnsäureausscheidung gesunder junger Menschen bei frei gewählter Kost.

		n	$\bar{x} \pm SD$
Plasmaharnsäure (mg/100 ml)	Frauen	36	$4,2 \pm 0,5$
	Männer	76	$5,3 \pm 0,8$
Renale Harnsäure- ausscheidung (mg/Tag)	Frauen	17	427 ± 143
	Männer	36	541 ± 147

3.2.2. Harnsäure in Plasma und Urin unter purinfreier isoe-nergetischer Formeldiät

In Abb. 3.2.2. (a) sind die Mittelwerte sämtlicher Harnsäurebestimmungen in Plasma und Urin unter purinfreier Formeldiät dargestellt. Sowohl die Plasmaharnsäurekonzentration als auch die renale Harnsäureausscheidung fallen erst rasch, dann langsamer ab und erreichen nach spätestens zehn Tagen konstante Werte. Im Plasma beträgt nach zehn Tagen die Harnsäurekonzentration bei den Männern (n=37) 3,97 mg/100 ml, bei den Frauen (n=15) 2,86 mg/100 ml. Die entsprechenden Werte für die renale Harnsäureausscheidung betragen 353 (n=40) bzw. 279 mg/Tag (n=15). Während die Differenz der Plasmaharnsäurekonzentration von Männern und

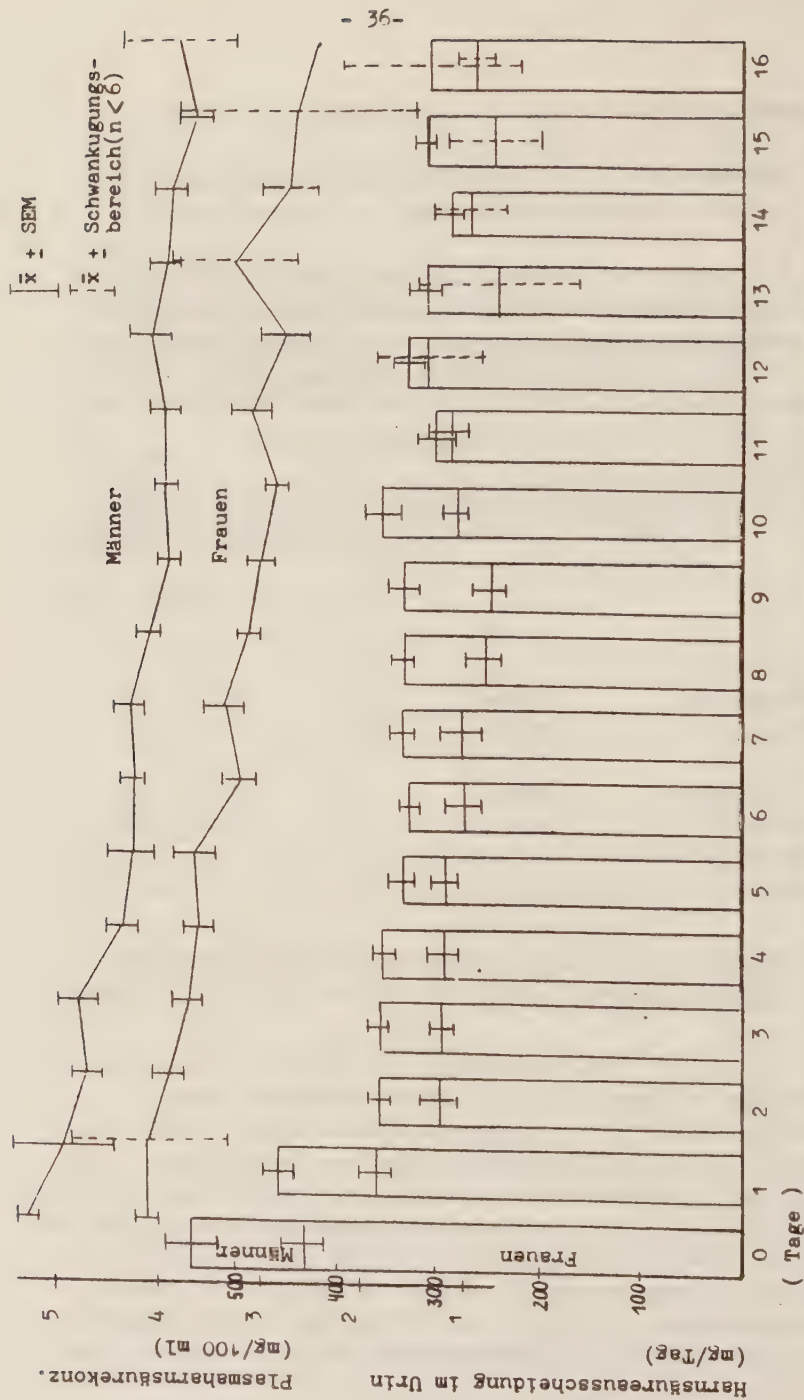


Abb. 3.2.2.(a) Mittelwert (mit Standardfehler (SEM) sämtlicher Harnsäurebestimmungen in Plasma und Urin unter isonergetischer purinfreier Formeldiät. In allen Fällen liegen die Werte der Frauen niedriger als die der männlichen Versuchspersonen.

Harnsäureausscheidung im Urin

Plasmaharnsäurekonz.

Frauen unter purinfreier Diät relativ konstant bleibt, reduziert sich der Unterschied der renalen Harnsäureausscheidung zwischen beiden Geschlechtern nach zwei Tagen purinfreier Diät auf etwa die Hälfte der Ausgangswerte unter Normalkost.

Kleinere Gruppen von Versuchspersonen, deren Zahl über einen gewissen Zeitraum konstant ist, lassen sich weiter untersuchen. In Abb. 3.2.2. (b) ist der Verlauf der mittleren Plasmaharnsäurekonzentration und renalen Harnsäureausscheidung unter purinfreier Diät über einen Zeitraum von zehn Tagen bei Gruppen von 40 Männern und 15 Frauen dargestellt.

Die mittlere Plasmaharnsäurekonzentration fällt bei den Frauen innerhalb von zehn Tagen von 3,87 auf 2,74, bei den Männern von 5,14 auf 3,96 mg/100 ml. Der Abfall beträgt während der ersten sechs Tage 0,77 (Frauen) bzw. 0,89 mg/100 ml (Männer), vom sechsten bis zum zehnten Tag nur noch 0,36 (Frauen) und 0,29 mg/100 ml (Männer). Im t-Test für verbundene Stichproben ergibt sich ein signifikanter Abfall der Plasmaharnsäure im Vergleich zu den Ausgangswerten unter Normalkost ab Tag zwei (Männer, $p < 0,0001$) bzw. ab Tag vier (Frauen, $p < 0,05$).

Die renale Harnsäureausscheidung fällt in den ersten zwei Tagen von 527 auf 334 mg (Männer) bzw. von 402 auf 267 mg (Frauen). Bei den Männern sind diese Werte bereits am ersten Tag ($p < 0,001$), bei den Frauen am zweiten Tag ($p < 0,01$) signifikant von den Werten unter Normalkost verschieden.

3.2.3. Der Einfluß einer Ribonukleinsäurezulage zu einer purinfreien isoenergetischen Formeldiät auf Plasma- und Urinharnsäure sowie die renale Oxypurinausscheidung.

Die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch orale Zufuhr von 2 g RNS/Tag wurde an 36 Versuchspersonen untersucht. Bei insgesamt 27 dieser Versuchspersonen wurde die renale Oxypurinausscheidung bestimmt (vgl. Tab. 3.1.4.2.), bei 20 dieser Versuchspersonen lagen sämtliche Werte vor (Oxypurinausscheidung,

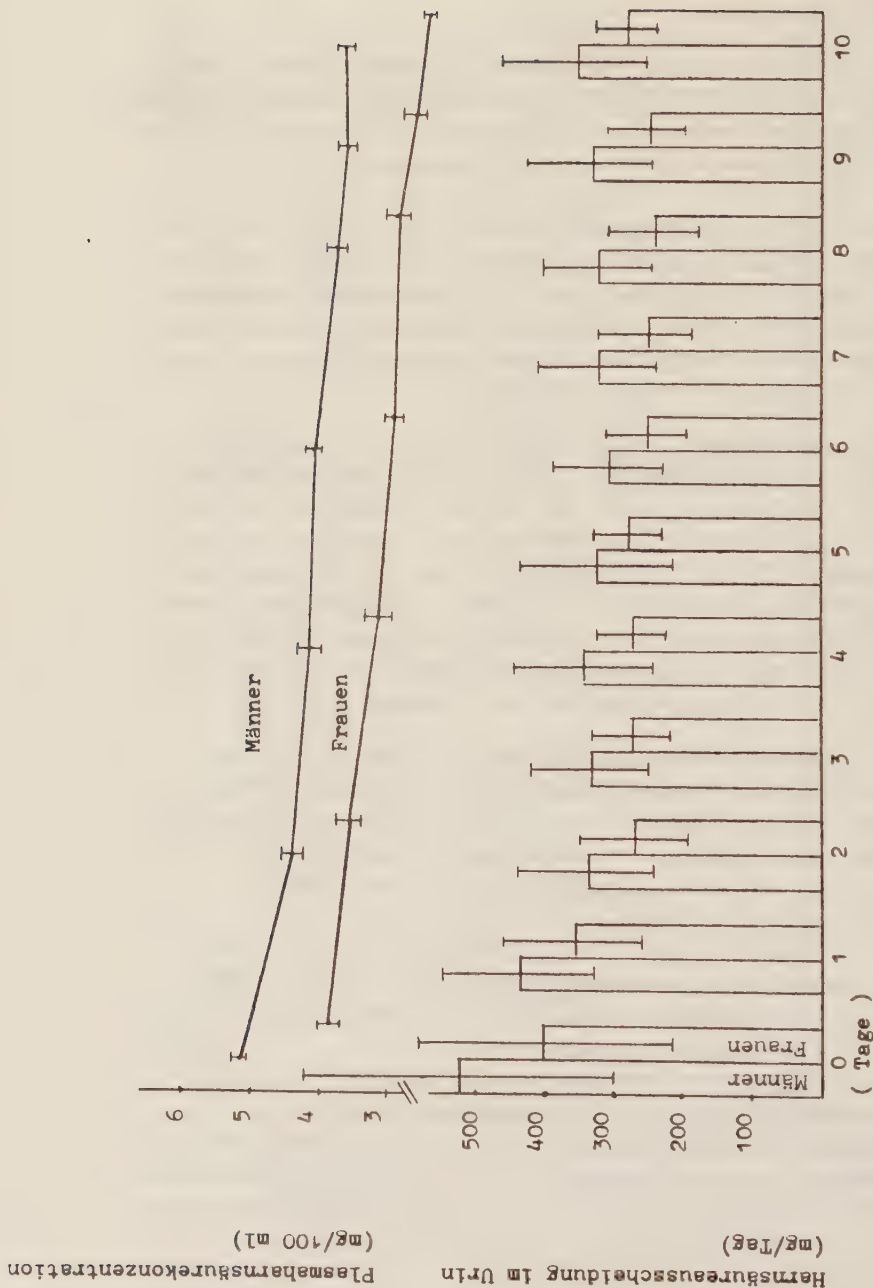


Abb. 3.2.2.(b) Plasmaharnsäurekonzentration (mit Standardfehler des Mittelwertes) und renale Harnsäureausscheidung (mit Standardabweichung des Mittelwertes) unter isoenenergetischer purinfreier Formeldiät über einen Zeitraum von zehn Tagen bei Gruppen von 40 Männern und 15 Frauen.

Plasma- und Urinharnsäure). Die Mittelwerte dieser 20 Personen (14 Männer, 6 Frauen) sind in Abb. 3.2.3.(a) (beide Geschlechter gemeinsam) und Abb. 3.2.3.(b) (nach Männern und Frauen getrennt) dargestellt.

Der Geschlechtsunterschied der Plasmaharnsäurekonzentration beträgt unter Normalkost 0,9 mg/100 ml und ist damit etwas geringer als beim Gesamtkollektiv von 112 Versuchspersonen (vgl. Tab. 3.2.1.). Nach Zulage von 2 g RNS verringert sich der Unterschied der Plasmaharnsäurekonzentration auf etwa 0,5 mg/100 ml.

Am ersten Tag der Purinzufuhr scheiden die Frauen mehr Harnsäure im Urin aus als die Männer, deren renale Harnsäureausscheidung jedoch bei fortgesetzter Purinbelastung die Harnsäureausscheidung der Frauen deutlich übersteigt.

Die Harnsäureclearance (bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) der Frauen ist zu Versuchsbeginn (Tag 0-2) entsprechend der niedrigeren Plasmaharnsäurekonzentration und der höheren renalen Harnsäureausscheidung deutlich größer als bei den Männern (vgl. Tab. 3.2.3.(a)). Sie steigt bei den Männern bis zum Versuchsende kontinuierlich an, während die Clearance der Frauen von Tag 2-4 geringfügig abfällt und in der letzten Versuchsperiode (Tag 4-6) mit 7,1 ml/min den höchsten Wert erreicht.

Tab. 3.2.3.(a) Verhalten der mittleren Harnsäureclearance (bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) bei Zulage von 2 g RNS pro Tag zur Formeldiät.

	Periode I (Tag 0-2)	Periode II (Tag 2-4)	Periode III (Tag 4-6)
Clearance (ml/min) (n = 14 Männer)	4,5	5,5	5,8
Clearance (ml/min) (n = 6 Frauen)	6,5	6,1	7,1

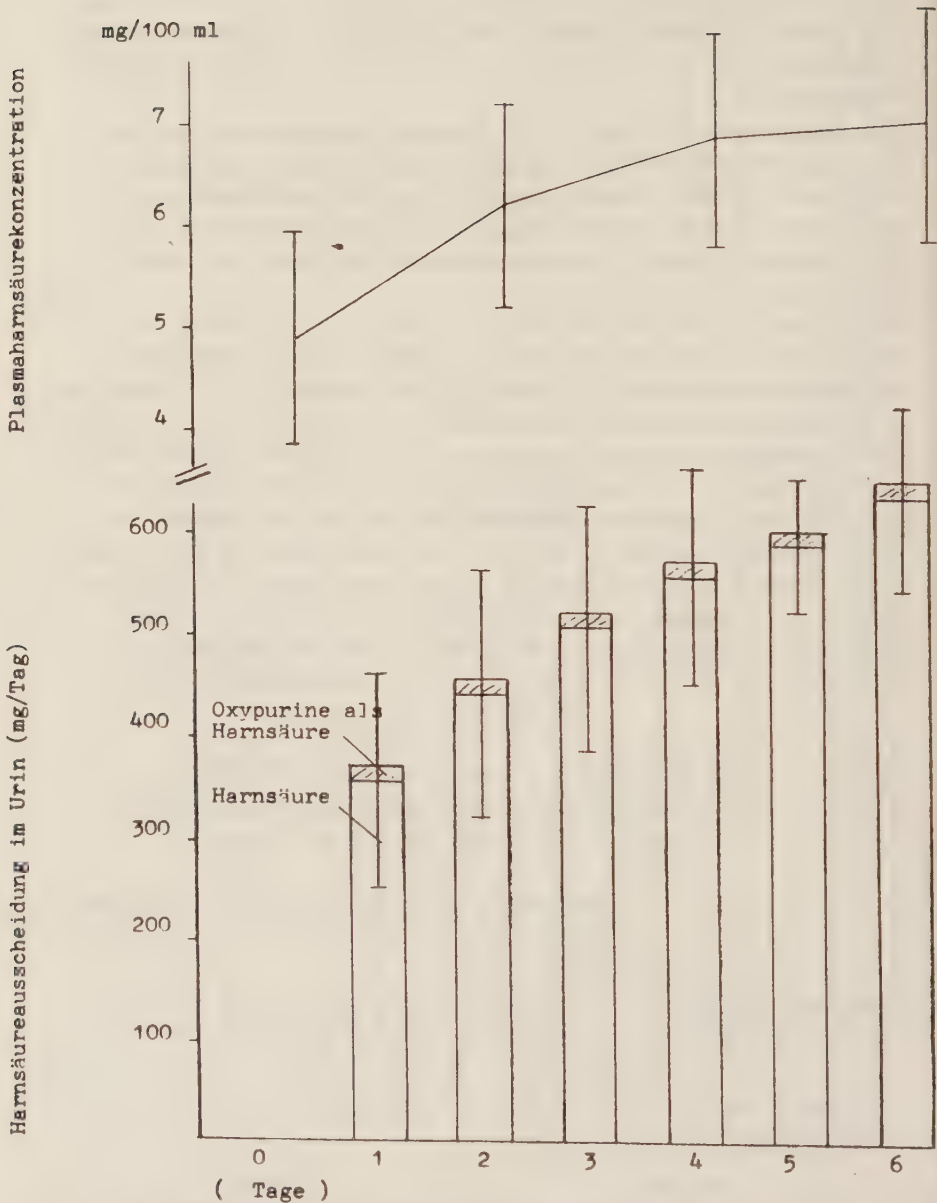


Abb. 3.2.3.(a) Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration sowie der renal-
 en Harnsäure- u. Oxypurinausscheidung (mit Standard-
 abweichung des Mittelwertes der Harnsäurewerte) bei
 Zulage von 2 g RNS zur Formeldiät bei 20 gesunden
 Versuchspersonen.

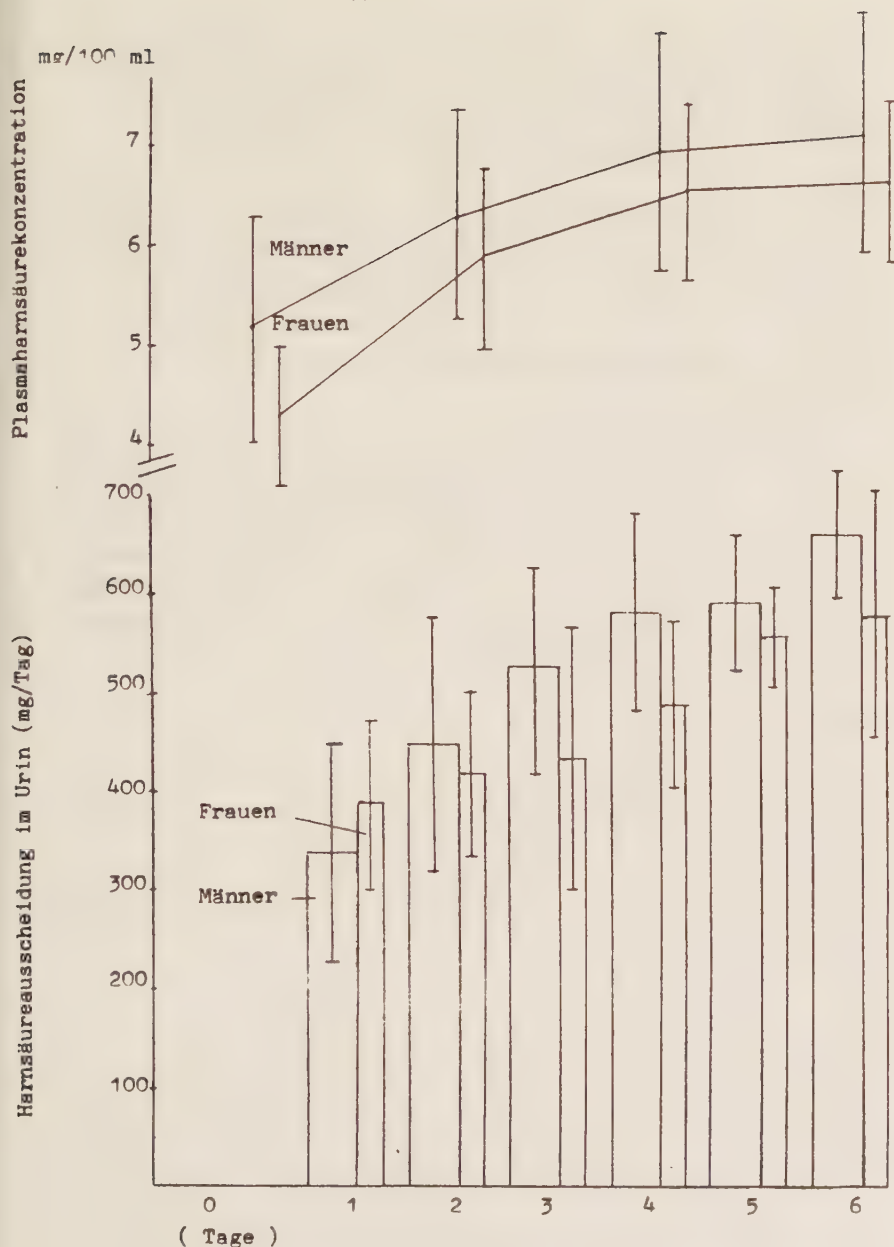


Abb. 3.2.3.(b) Plasmaharnsäurekonzentration und renale Harnsäureausscheidung (mit Standardabweichung des Mittelwertes) bei Zulage von 2 g RNS zur Formeldiät getrennt nach Männern (n=14) und Frauen (n=6).

Nach sechstägiger purinfreier Diät und gleichzeitiger Gabe von 2 g RNS pro Tag ist ein steady state von Plasma- und Urinharnsäure noch nicht sicher erreicht (vgl. Abb. 3.2.3.(a)). Die Harnsäure- bzw. Oxypurinwerte sämtlicher Versuchspersonen sind in Tab. 3.2.3.(b) zusammengefaßt. Die Harnsäurewerte derjenigen Versuchspersonen, die über einen längeren Zeitraum als sechs Tage eine Purinzulage erhielten, lassen vermuten, daß sich die Harnsäurewerte des sechsten Tages nicht wesentlich von den im steady state zu erwartenden Werten unterscheiden.

Die renale Oxypurinausscheidung ändert sich durch eine Purinzulage nicht.

Tab. 3.2.3.(b) Plasmaharnsäure und renale Harnsäureausscheidung bzw. Oxypurinausscheidung im 24-h-Urin unter Zulage von 2 g RNS pro Tag (Oxypurinausscheidung: Summe von Hypoxanthin- und Xanthinausscheidung als Harnsäureäquivalente; Tag 0: Bestimmung der Plasmaharnsäurekonzentration vor Versuchsbeginn unter Normalkost).

Tag		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Plasmaharnsäure (mg/100 ml)	$\bar{x}$	4,7		6,0		6,7		6,9	7,1	
	SD	1,1		1,1		1,1		1,2	1,2	
	n	29		29		29		29	16	
renale Harnsäure- ausscheidung (mg/Tag)	$\bar{x}$		398	462	502	544	595	618	618	549
	SD		106	108	128	97	96	118	111	50
	n		36	36	36	36	36	36	29	7
renale Oxypurin- ausscheidung (mg/Tag)	$\bar{x}$		14	15	14	15	17	17	16	12
	SD		7	5	5	6	9	6	8	8
	n		27	27	27	27	27	27	20	7

Der mittlere Plasmaharnsäurespiegel sämtlicher Versuchspersonen der Tab. 3.2.3.(b) betrug unter frei gewählter Kost 4,7 mg/100 ml, im steady state unter 2 g RNS (Mittelwert Tag 6 und 7) 7,0 mg/100 ml. Dies entspricht einem Anstieg der Plasmaharnsäure um 2,3 mg/dl oder 1,15 mg/dl pro g RNS.

3.2.4. Der Einfluß von Allopurinol und Benzbromaron auf Harnsäurestoffwechsel und renale Oxypurinausscheidung bei Verabreichung einer isoenergetischen purinfreien Formeldiät bzw. zusätzliche Gabe von Ribonukleinsäure

Sechzehn Versuchspersonen erhielten im Anschluß an eine purinfreie Diät verschiedene Dosen von Allopurinol. Die Werte in Abb. 3.2.4.(a) entsprechen dem Gesamtmittelwert des als steady state angenommenen Zeitraums von Tag 6-8 (unter Allopurinol) bzw. Tag 6-10 (unter Formeldiät allein).

Bei beiden Gruppen von Versuchspersonen (8 Versuchspersonen erhielten 250 mg, 8 weitere 500 mg Allopurinol/m²/Tag) fällt die Plasmaharnsäurekonzentration trotz unterschiedlicher Ausgangswerte unter Normalkost durch die Umstellung der Ernährung auf purinfreie Kost auf einen Wert von 3,6 mg/100 ml ab. Durch zusätzliche Verabreichung von Allopurinol läßt sich der Plasmaharnsäurespiegel weiter senken, wobei der Abfall unter der gewählten Dosierung etwa doppelt so groß ist wie bei Umstellung von Normalkost auf purinfreie Diät (Abfall von 3,6 auf 1,9 mg/100 ml unter 250 mg bzw. von 3,6 auf 1,6 mg/100 ml unter 500 mg Allopurinol/m²). Die Verdoppelung der Allopurinoldosis führt nur zu einer geringen weiteren Senkung der Plasmaharnsäure um 0,3 mg/100 ml. Der Einfluß auf die renale Harnsäureausscheidung ist geringer als der Einfluß auf die Plasmakonzentration (Abfall von 340 auf 225 mg/Tag unter 250 mg Allopurinol; von 305 auf 153 mg/Tag unter 500 mg Allopurinol). In beiden Fällen wird jedoch durch Verdoppelung der Dosis bei weitem nicht die doppelte Wirkung erzielt.

Während die Oxypurinausscheidung unter Normalkost und Formeldiät mit Werten um 20 mg/Tag konstant bleibt, steigt sie unter Allopurinol an. Sie beträgt unter 250 mg Allopurinol/m² 86, unter 500 mg Allopurinol/m² 134 mg/Tag. Addiert man Harnsäure- und Oxypurinausscheidung, so zeigt sich, daß die Gesamtpurinausscheidung (Summe von Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure) durch Allopurinol um 14 (250 mg Allopurinol) bzw. 12 Prozent (500 mg Allopurinol) vermindert wird. Diese Verminderung der Gesamtpurinausscheidung ist somit nicht dosisabhängig.

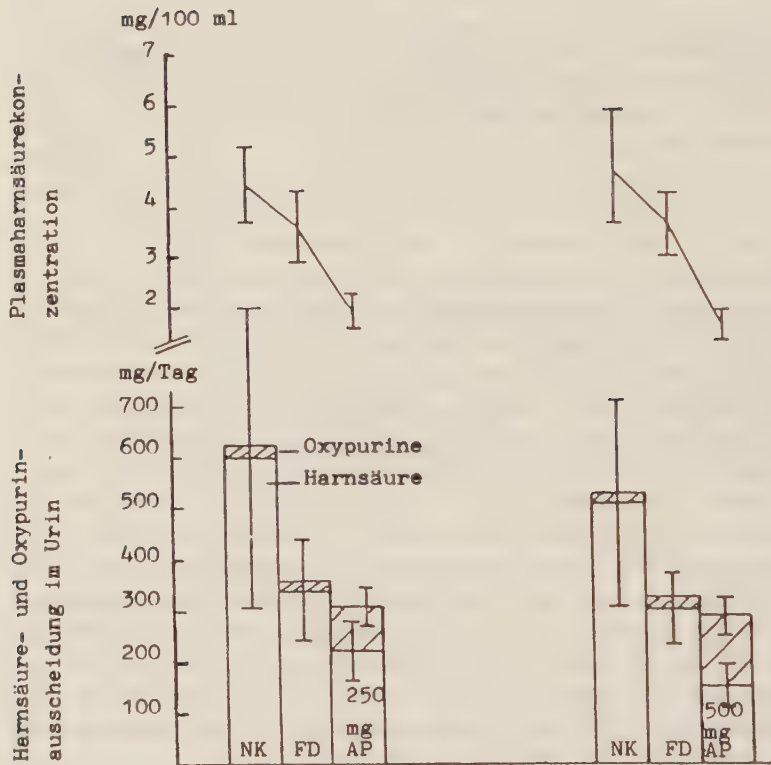


Abb. 3.2.4.(a) Mittelwert (mit Standardabweichung) von Plasmaharnsäure und renaler Harnsäure- und Oxypurin-ausscheidung unter Normalkost (NK), Formeldiät (FD) sowie Formeldiät und verschiedenen Dosen Allopurinol (AP) (jeweils $n = 8$).

28 Versuchspersonen erhielten gleichzeitig 2 g RNS pro Tag und harnsäuresenkende Medikamente. Die Werte in Abb. 3.2.4.(b) entsprechen wiederum dem Gesamtmittelwert im steady state der jeweiligen Versuchsperiode.

Die Wirkung von 300 mg Allopurinol/Tag auf die Plasmaharnsäure ist etwas stärker als die der Kombination von 20 mg Benzbromaron und 100 mg Allopurinol pro Tag. Die harnsäuresenkende Wirkung von 20 mg Benzbromaron oder 100 mg Allopurinol ist wesentlich geringer, wobei die Wirkung von 20 mg Benzbromaron/Tag auf die Plasmaharnsäure derjenigen von 100 mg Allopurinol/Tag überlegen ist. Vergleicht man die Wirkung von 100 und 300 mg Allopurinol/Tag auf die Plasmaharnsäure, so zeigt sich, daß mit der dreifachen Dosis nur die doppelte Wirkung erreicht wurde.

Die Behandlung von 20 mg Benzbromaron pro Tag führt nur zu einem minimalen Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung (nicht signifikant). Wird 100 mg Allopurinol/Tag zusammen mit 20 mg Benzbromaron/Tag verabreicht, so sinkt die renale Harnsäureausscheidung um 40 mg weniger ab als unter 100 mg Allopurinol allein. Benzbromaron vermindert somit die Wirksamkeit von Allopurinol.

Die renale Ausscheidung der Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin ist unter Allopurinolbehandlung dosisabhängig vermehrt. Die Gabe von 20 mg Benzbromaron in Kombination mit 100 mg Allopurinol pro Tag hat keinen Einfluß auf die renale Ausscheidung von Xanthin und Hypoxanthin.

Die renale Gesamtpurinausscheidung fällt unter Allopurinol ab. Ebenso wie unter Formeldiät allein und höherer Allopurinoldosis ist auch unter Zulage von 2 g RNS die Wirkung von Allopurinol auf die Gesamtpurinausscheidung nicht dosisabhängig. Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Benzbromaron ist die Gesamtpurinausscheidung gegenüber alleiniger Gabe von Allopurinol in gleicher Dosierung geringfügig höher.

Acht der 16 Versuchspersonen, die im Anschluß an eine purinfreie Formeldiät 250 bzw. 500 mg Allopurinol/m²/Tag erhielten (vgl. Abb. 3.2.4.(a)), nahmen an einem zweiten Versuch teil. Sie erhielten hier während der gesamten Versuchsdauer zusätzlich 4 g RNS/1,73 m²/Tag. Die Ergebnisse sind in Abb. 3.2.4.(c) zusammengefaßt. Die Plasmaharnsäurekonzentration liegt unter Formeldiät mit Purinzulage trotz höherer Purinbelastung mit Werten von 7,0 und 6,0 mg/100 ml im Durchschnitt unter dem Plasmaharn-

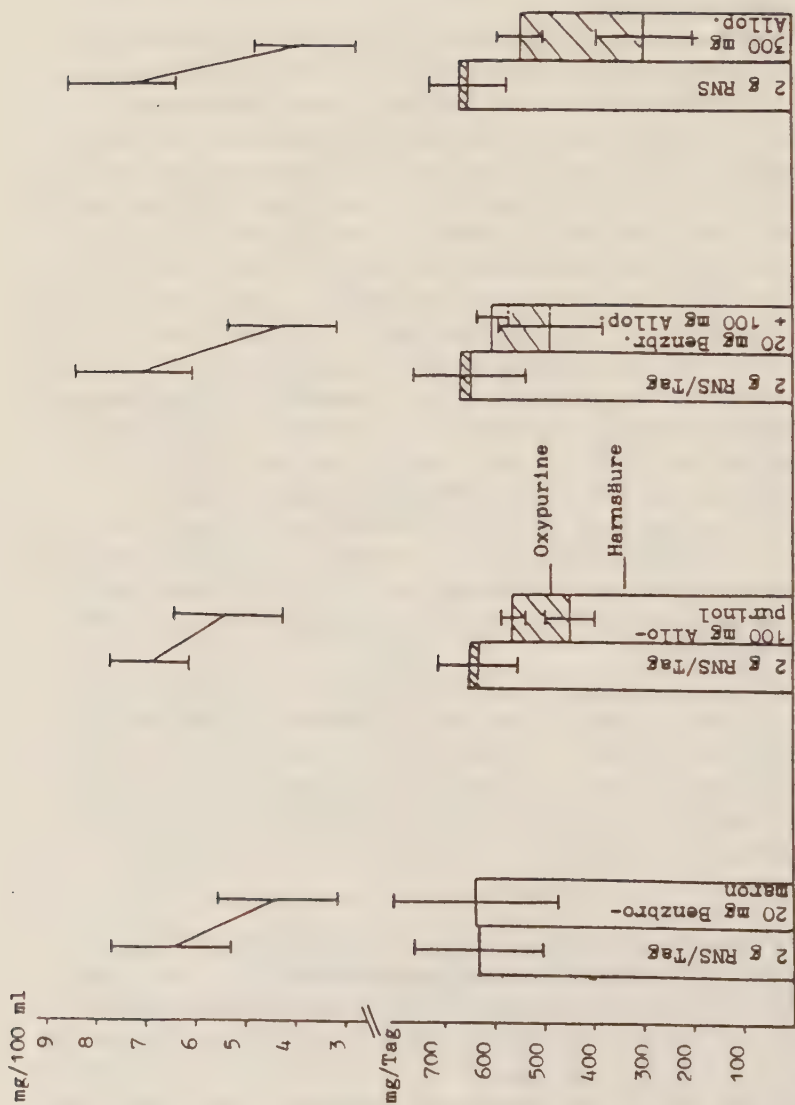


Abb. 3.2.4. (q) Plasmaharnsäure, renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung (mit Standardabweichung des Mittelwertes) unter 2 g RNS/Tag und nach Zusage von harnsäuresenkenden Medikamenten (Allopurinol, Benzbromaron) in verschiedener Dosierung. Die Oxypurinausscheidung wurde unter Benzbromaron nicht bestimmt.

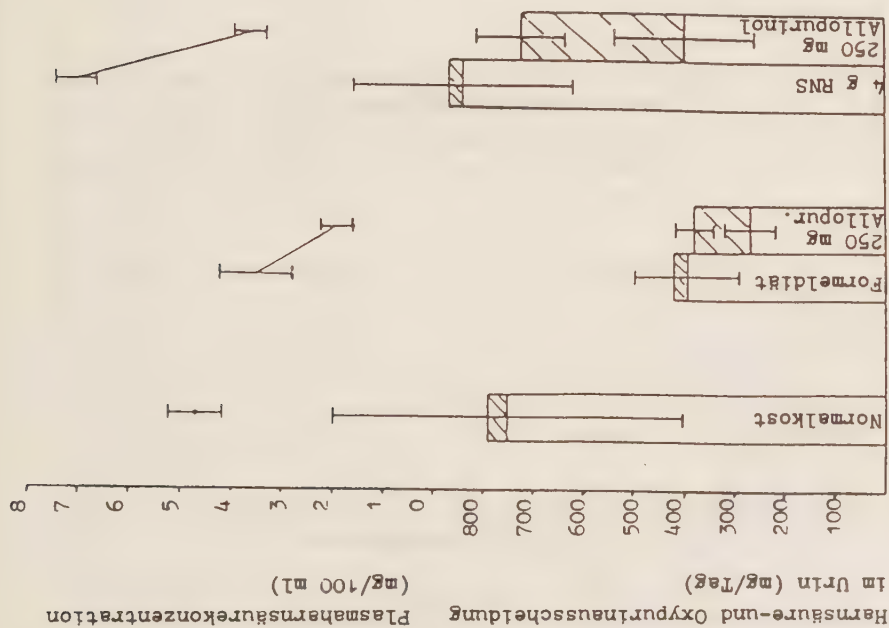
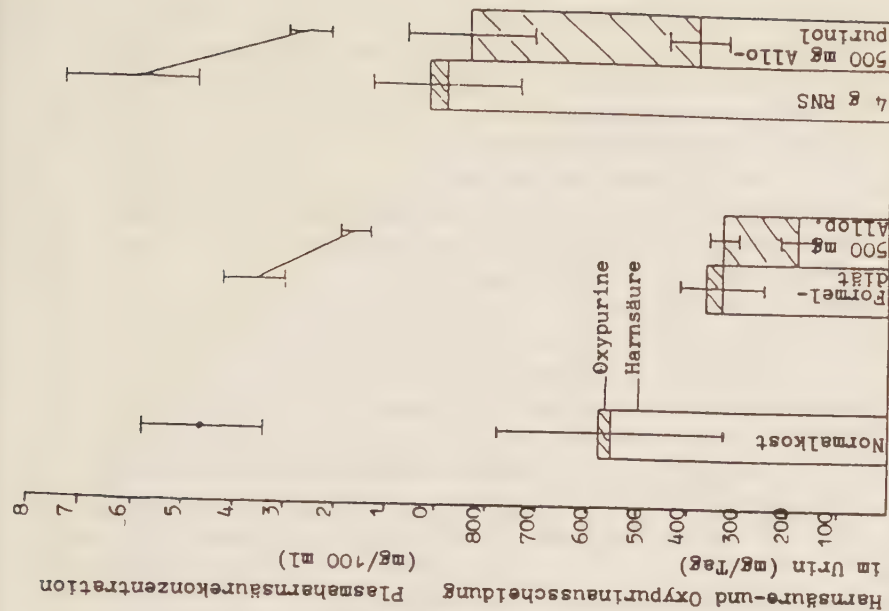


Abb. 3.2.4. (c) Verhalten von Plasmaharnsäure und renaler Harnsäure- und Oxypurinausscheidung (mit Standardabweichung des Mittelwertes) bei Zufuhr verschiedener²Dosen Allopurinol unter purinfreier Diät mit und ohne Zusatz von 4 g RNS/1,75 m/Tag.



säurespiegel bei Belastung mit 2 g RNS pro Tag. Wird zur Formeldiät und 4 g RNS Allopurinol verabreicht, so sinkt die Plasmaharnsäure unter 250 mg Allopurinol/m²/Tag auf 3,6, unter 500 mg Allopurinol/m²/Tag auf 2,5 mg/100 ml. Die Verdopplung der Allopurinoldosis bewirkt also einen weiteren Abfall des Plasmaharnsäurespiegels um 1,1 mg/100 ml, wobei die Ausgangswerte allerdings unterschiedlich sind. Unter purinfreier Diät allein betrug der weitere Abfall bei doppelter Dosis lediglich 0,3 mg/100 ml.

Nach Purinzulage sinkt die renale Harnsäureausscheidung unter 250 (500) mg Allopurinol/m² um 21 % (12 %) stärker ab als bei gleicher Dosierung unter purinfreier Diät allein. Dasselbe gilt für die Gesamtpurinausscheidung bei Zulage von 250 mg Allopurinol (6 % größerer Abfall), während unter 500 mg Allopurinol die Gesamtpurinausscheidung mit und ohne RNS-Zulage jeweils um 9 % abfällt. Die Oxypurinausscheidung unter Allopurinol erreicht bei RNS-Zulage etwa den dreifachen Wert im Vergleich zur purinfreien Diät allein. Das Verhältnis von Oxypurinausscheidung zu Gesamtpurinausscheidung erhöht sich also zum einen mit steigender Allopurinolzulage, zum anderen durch zusätzliche Gabe von RNS (vgl. Tab. 3.2.4.(a)).

Tab. 3.2.4.(a) Anteil der Oxypurin (Hypoxanthin- und Xanthin)-Ausscheidung an der Gesamtpurinausscheidung bei Zulage verschiedener Dosen Allopurinol zur Formeldiät allein bzw. bei gleichzeitiger Purinzufuhr.

	Formeldiät	Formeldiät + 4 g RNS
250 mg		
Allopurinol	29 %	45 %
500 mg		
Allopurinol	45 %	54 %

Die Ergebnisse aller Versuche mit harnsäuresenkenden Medikamenten sind in Tab. 3.2.4.(b) zusammengefaßt.

Tab. 3.2.4.(b) Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels durch harnsäuresenkende Medikamente (Allopurinol, Benzbromaron).

Zusammenstellung aller Versuchsergebnisse (AP: Allopurinol; Pl: Plasmaharnsäurekonzentration; rHA: renale Harnsäureausscheidung; Oxy: Oxypurinausscheidung im Urin; GP: Gesamtpruinuausscheidung im Urin).

	Formeldiät ⁻² 250 mg AP/m ² (Abb. 3.2.4.(a); n=8)	Formeldiät ⁻² 500 mg AP/m ² (Abb. 3.2.4.(a); n=8)	Formeldiät ⁻² 250 mg AP/m ² (Abb. 3.2.4.(c); n=4)	Formeldiät ⁻² 500 mg AP/m ² (Abb. 3.2.4.(c); n=4)
Pl (mg/100 ml)	3,6 - 1,9	3,6 - 1,6	3,5 - 1,9	3,6 - 1,6
Diff.	- 1,7	- 2,0	- 1,6	- 2,0
rHA (mg/Tag)	340 - 225	305 - 153	393 - 270	332 - 183
Diff.	- 115	- 152	- 123	- 149
Oxy (mg/Tag)	20 - 86	22 - 134	26 - 109	32 - 150
Diff.	+ 60	+ 112	+ 83	+ 118
GP (mg/Tag)	360 - 311	327 - 287	419 - 379	364 - 333
Diff.	- 49	- 40	- 40	- 31
Oxy/GP (%)	6 - 28	7 - 47	6 - 29	9 - 45
Diff.	+ 22	+ 40	+ 23	+ 36

Tab. 3.2.4.(b) Fortsetzung

	2 g RNS - 100 mg AP/Tag (Abb. 3.2.4.(b); n=6)	2 g RNS - 300 mg AP/Tag (Abb. 3.2.4.(b); n=8)	4 g RNS - 250 mg AP/m ² (Abb. 3.2.4.(c); n=4)	4 g RNS - 500 mg AP/m ² (Abb. 3.2.4.(c); n=4)
Pl (mg/100 ml)	6,9 - 5,3	7,4 - 3,7	7,0 - 3,6	6,0 - 2,5
Diff.	- 1,6	- 3,7	- 3,4	- 3,5
rHA (mg/Tag)	630 - 447	647 - 295	839 - 402	881 - 383
Diff.	- 183	- 152	- 437	- 498
Oxy (mg/Tag)	16 - 113	17 - 246	26 - 324	36 - 450
Diff.	+ 97	+ 229	+ 298	+ 414
GP (mg/Tag)	646 - 560	664 - 541	865 - 726	917 - 833
Diff.	- 86	- 123	- 139	- 84
Oxy/GP (%)	2 - 20	3 - 45	3 - 45	4 - 54
Diff.	+ 18	+ 42	+ 42	+ 50

Tab. 3.2.4.(b) Fortsetzung

	2 g RNS - 20 mg Benzbromaron/Tag (Abb. 3.2.4.(b); n = 8)	2 g RNS - 20 mg Benzbr. + 100 mg AP/Tag (Abb. 3.2.4.(b); n = 8)
Pl (mg/100 ml) Diff.	6,5 - 4,3 - 2,2	7,2 - 4,2 - 3,0
rHA (mg/Tag) Diff.	632 - 637 + 5	644 - 487 - 157
Oxy (mg/Tag) Diff.		19 - 114 + 95
GP (mg/Tag) Diff.		663 - 601 - 62
Oxy/GP (%) Diff.		3 - 19 + 16

3.2.5. Untersuchungen der Harnsäurepoolgröße

In Tab. 3.2.5. sind die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels mit Hilfe der Isotopenverdünnungsmethode zusammengefaßt. Der Gesamtmittelwert der Plasmaharnsäurekonzentration der gesunden Versuchspersonen liegt mit 3,8 (Frauen) bzw. 4,9 mg/100 ml (Männer) im Bereich einer purinarmer Diät. Der Harnsäurepool der Männer beträgt durchschnittlich 1108 mg und ist damit etwa doppelt so groß wie der der Frauen (608 mg). Die mittlere Umsatzrate k liegt bei den Frauen mit 0,85/Tag (85 % des Pools) erheblich über dem entsprechenden Wert der Männer (0,64/Tag), d.h. bei den Frauen wird pro Zeiteinheit ein größerer Teil des Pools umgesetzt. Dies entspricht einer Harnsäuremenge ($A \times k$) von 516 (Frauen) bzw. 593 mg pro Tag (Männer).

Der Quotient aus renaler Harnsäureausscheidung pro Zeiteinheit und umgesetzter Harnsäuremenge ($A \times k$) ergibt den über die Nieren ausgeschiedenen Teil der Harnsäuregesamtausscheidung. Die Frauen scheiden mit 71 gegenüber 65 Prozent (Männer) etwas mehr Harnsäure über die Nieren aus. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Bei den untersuchten Patienten mit Hyperurikämie oder Gicht handelt es sich ausschließlich um männliche Patienten. Die Plasmaharnsäurekonzentration der Gichtpatienten beträgt durchschnittlich 8,9 mg/100 ml, die mittlere Poolgröße 2221 mg. Die Gichtpatienten zeigen eine erniedrigte mittlere Umsatzrate des Pools (0,46/Tag) sowie eine herabgesetzte fraktionelle renale Ausscheidung (54 %). Im Vergleich zu den gesunden Versuchspersonen beträgt die pro Tag umgesetzte Harnsäuremenge $A \times k$ 1009 mg, sie ist damit um nahezu ein Drittel größer als die der gesunden männlichen Versuchspersonen.

Die Werte der sieben Patienten mit Hyperurikämie nehmen nach allen untersuchten Parametern eine Stellung zwischen gesunden Versuchspersonen und Gichtpatienten ein (vgl. Tab. 3.2.4.).

Tab. 3.2.5. Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels unter purinarmer Diät bei gesunden Männern ($n = 38$), gesunden Frauen ($n = 6$), männlichen Patienten mit

Hyperurikämie ($n = 7$) und männlichen Gichtpatienten ($n = 43$). Die Bestimmungen von Harnsäurepool und -umsatz erfolgten mit der Isotopenverdünnungsmethode. Bei einem Teil der Versuchspersonen sind in der Literatur die Plasmaharnsäurekonzentration und die renale Harnsäureausscheidung nicht angegeben. Die Umsatzrate k ist zwischen gesunden Männern und Frauen ($p < 0,002$) bzw. gesunden Männern und Gichtpatienten ($p < 0,0001$) hochsignifikant verschieden, während sich die fraktionelle renale Harnsäureausscheidung nicht (Männer und Frauen) oder nicht hochsignifikant (gesunde Männer und Gichtpatienten, $p < 0,01$) unterscheidet. Pl: Plasmaharnsäure; A: Harnsäurepool; k : Umsatzrate; $A \times k$: täglicher Harnsäureumsatz; $U \times V \times 100/A \times k$: renale Harnsäureausscheidung als Prozent des Umsatzes.

		GESUNDE		HYPERIKÄMIKER	GICHTPATIENTEN
		Männer	Frauen	(nur Männer)	(nur Männer)
Pl (mg/100ml)	$\bar{x}$	4,9	3,8	6,8	8,9
	SD	0,7	0,7	0,9	2,1
	n	28	5	4	33
A (mg)	$\bar{x}$	1108	608	1502	2221
	SD	247	58	415	722
	n	38	6	7	43
k (Tage ⁻¹)	$\bar{x}$	0,64	0,85	0,51	0,46
	SD	0,14	0,12	0,13	0,11
	n	38	6	7	43
A x k (mg/Tag)	$\bar{x}$	693	516	761	1009
	SD	149	80	328	398
	n	38	6	7	43
U x V x 100/					
A x k (%)	$\bar{x}$	65	71	58	54
	SD	12	12	18	15
	n	29	6	5	39

3.3. Diskussion

3.3.1. Untersuchungen unter Formeldiät

3.3.1.1. Methoden

Die dargestellten Harnsäurewerte wurden bei verschiedenen Gruppen von Versuchspersonen über einen Zeitraum von mehreren Jahren gemessen. Da es sich ausnahmslos um die gleiche Alters- und Berufsgruppe (Studenten) handelte und sämtliche Harnsäurebestimmungen mit derselben Methode in demselben Laboratorium durchgeführt wurden, ist eine strenge Vergleichbarkeit gegeben.

Die Mittelwerte der Versuchspersonen unter Normalkost liegen außerdem in Höhe derjenigen großer epidemiologischen Studien in Europa und Nordamerika (52,79,115,134), so daß die Ergebnisse als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung angesehen werden können. Im Vergleich zu den von GRIEBSCH und ZÖLLNER (39) in München gefundenen Werten liegen die Werte der untersuchten Personen niedriger. Dies ist am ehesten mit der Konstitution der Versuchspersonen erklärbar (Gewicht der Frauen und Männer jeweils etwa 10 % unter dem Broca-Index), während die von GRIEBSCH und ZÖLLNER untersuchten Personen dem Durchschnitt der Münchner Bevölkerung entsprachen.

3.3.1.2. Experimentelle Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels unter Formeldiät

Experimentelle Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels in vivo setzen standardisierte Ernährungsbedingungen voraus. Eine exakt gleichförmige Ernährung ließ sich jedoch erst durch Verwendung flüssiger Formeldiäten erreichen. Im Falle des Harnsäurestoffwechsels muß zu Beginn einer Untersuchung zunächst einmal die Vergrößerung des Harnsäurepools durch Nahrungspurine rückgängig gemacht werden, was mehrere Tage in Anspruch nimmt. Die dargestellten Werte zeigen, daß zur Senkung der Plasmaharnsäure eine Vorperiode von mindestens einer Woche, besser von zehn Tagen angesetzt werden muß.

Die folgenden Überlegungen beziehen sich auf die Gruppen von 40 Männern und 15 Frauen, die die Formeldiät allein mindestens über zehn Tage einnahmen. Die Harnsäurewerte in Plasma und Urin dieser Gruppen unterscheiden sich nicht von den Mittelwerten der Gesamtzahl von 36 Frauen und 76 Männern, die die Formeldiät unterschiedlich lange einnahmen (vgl. Abb. 3.2.2. (a) und (b)).

Da der Abfall der Plasmaharnsäurekonzentration von Tag 6 - 10 immerhin noch 0,36 (Frauen) bzw. 0,29 mg/100 ml (Männern) beträgt, stellt sich die Frage, ob die Plasmaharnsäure auch nach Tag 10 weiter abfällt. Greift man die vier weiblichen und elf männlichen Versuchspersonen, die die Formeldiät allein über mindestens 15 Tage einnahmen, aus dem Gesamtkollektiv heraus und betrachtet deren Plasmaharnsäurewerte gesondert, so stellt man bei den Männern von Tag 10 - 15 einen weiteren signifikanten ($p < 0,05$) Abfall des Plasmaharnsäurespiegels um 0,3 mg pro 100 ml fest, während sich die entsprechenden Werte der Frauen nicht mehr ändern. Da alle bekannten Daten über Langzeituntersuchungen übereinstimmend ab dem ungefähr 7. bis 10. Tag konstante Werte zeigen, ist anzunehmen, daß es sich bei den elf männlichen Versuchspersonen um eine rein zufällig zustandgekommene Signifikanz handelt, zumal der Abfall gering ist.

Die renale Harnsäureausscheidung fällt wesentlich rascher ab als die Plasmaharnsäure und zeigt bereits ab dem zweiten Tag fast konstante Werte. Der Gesamtmittelwert von Tag 6 - 10 beträgt bei den 40 Männern 326, bei den 15 Frauen 252 mg/Tag und liegt damit nur um 8 bzw. 15 mg unter den Werten von Tag 2 (vgl. Abb. 3.2.2.(b)). Bei der kleinen Gruppe von Versuchspersonen, die die Diät über mindestens 15 Tage einnahm, findet sich nach dem zehnten Tag ein weiterer, wenn auch nicht signifikanter Abfall um 67 (Männer) und 43 mg (Frauen). Abb. 3.3.1.2. zeigt die Streuung der Einzelwerte der renalen Harnsäureausscheidung. Nach zwei Tagen purinfreier Formeldiät finden sich keine Werte mehr über 600 (Männer) bzw. 400 mg (Frauen).

Einige Autoren (z.B. 99) geben eine Hemmung der endogenen Harnsäuresynthese durch exogene Purine an. Demnach müßte die endogene Synthese nach Wegfall der hemmenden Wirkung von exogenen Purinen ansteigen. Unsere Untersuchungen zeigen jedoch einen weiteren, wenn auch geringen Abfall der renalen Harnsäureausscheidung und

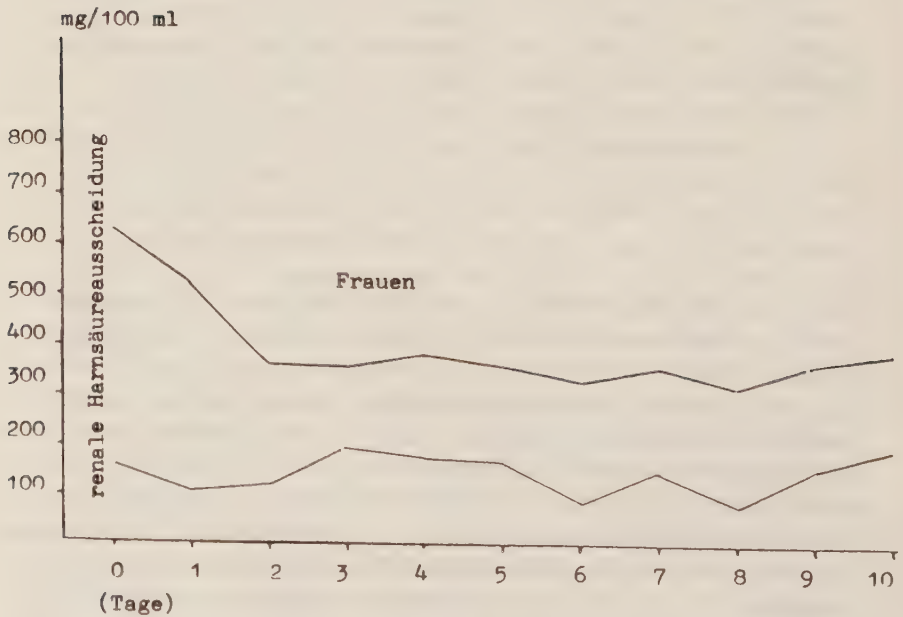
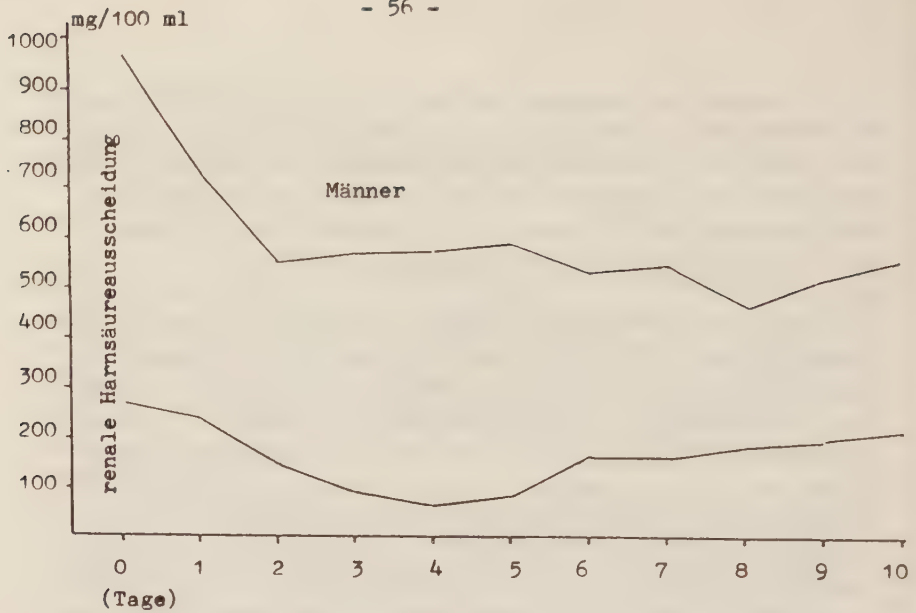


Abb. 3.3.1.2. Streuung der Einzelwerte der renalen Harnsäureausscheidung unter Normalkost (Tag 0) und im Verlauf der purin-freien Diät. Die Kurven zeigen deutlich die Verminderung der interindividuellen Streuung unter Formeldiät.

der Plasmaharnsäurekonzentration (Männer) nach dem 10. Tag. Dies unterstützt die These von ZÖLLNER und GRÖßNER (139), wonach exogene Purine keinen Einfluß auf die endogene Synthese besitzen.

Die nachfolgenden Untersuchungen wurden anhand der Werte der 40 männlichen und 15 weiblichen Versuchspersonen, die die Diät über mindestens 10 Tage einnahmen, durchgeführt. Als Grundlage für die Berechnungen der endogenen Harnsäure wurden die Werte der Tage 6 - 10 zusammengefaßt. Es besteht kein Zweifel, daß die Plasmaharnsäure nach dem 6. Tag weiter abfällt; um möglichst viele Wertepaare zu erhalten und in Anbetracht des größten Abfalls der Plasmaharnsäure bis zum sechsten Versuchstag erschien es uns jedoch statthaft, die Tage 6 - 10 zur Berechnung heranzuziehen. Trotz des Abfalls der Plasmaharnsäure wird im folgenden dieser Zeitraum der Einfachheit halber als Steady state bezeichnet.

Erstaunlich und unseres Wissens bisher nicht beschrieben ist ein unterschiedlicher Verlauf des Abfalls von Plasma- und Urinharnsäure beim Übergang auf eine purinfreie Diät wie im vorliegenden Fall. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß es sich bei der Harnsäure um ein stoffwechselunwirksames Endprodukt handelt, wäre zu erwarten, daß der Abfall in Plasma und Urin parallel verläuft. Eine konstant niedrige renale Harnsäureausscheidung bei langsamen Abfall der Plasmaharnsäure könnte z.B. durch den langsamen Rückgang eines hemmenden Einflusses auf die renale Harnsäureausscheidung zustande kommen. Leskovar et al. (67) z.B. diskutierten eine latente metabolische Azidose als Folge erhöhter Harnsäureproduktion. Dies scheint jedoch als Erklärung unserer Befunde äußerst unwahrscheinlich, da die Gesamtmenge der Körperharnsäure im Vergleich zu anderen Ionen, die im Säure-Basen-Haushalt eine Rolle spielen, sehr gering ist. Wahrscheinlich handelt es sich um Effekte, die durch die eingreifende Umstellung der Ernährung und damit der Lebensweise bedingt, und damit lediglich Ausdruck einer großen Schwankungsbreite bei derartigen Untersuchungen sind.

Tab. 3.3.1.2. Gesamtmittelwert der Plasmaharnsäurekonzentration und renalen Harnsäureausscheidung unter Normalkost sowie im steady state unter purinfreier Diät (Tag 6 - 10). ($\bar{x}$: Mittelwert; SD: Standardabweichung).

		n	Normalkost ($\bar{x} \pm SD$)	n	Formaldiät ($\bar{x} \pm SD$)
Plasmaharnsäure (mg/100 ml)	Frauen	15	3,9 $\pm$ 0,5	15	3,0 $\pm$ 0,5
	Männer	40	5,2 $\pm$ 0,9	40	4,05 $\pm$ 0,7
renale Harnsäureausscheidung (mg/Tag)	Frauen	9	386 $\pm$ 175	15	252 $\pm$ 58
	Männer	24	531 $\pm$ 161	40	326 $\pm$ 88

3.3.1.3. Geschlechtsabhängigkeit von Plasmaharnsäurekonzentration und renaler Harnsäureausscheidung

Niedrigere durchschnittliche Plasmaharnsäurekonzentrationen und die Seltenheit von Hyperurikämie und Gicht bei Frauen im gebärfähigen Alter werden vor allem mit dem Einfluß der Östrogene auf die renale Harnsäureclearance erklärt (75,83). In Übereinstimmung mit dieser These findet sich bei unseren Versuchspersonen eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit der Plasmaharnsäurekonzentration. Die Differenz der Mittelwerte ist im t-Test für unabhängige Stichproben hoch signifikant. Sie liegt mit 1,3 mg unter Normalkost ($p < 0,0001$) bzw. 1,05 mg unter Formeldiät ($p < 0,0001$) in der Größenordnung des in der Literatur angegebenen geschlechtsspezifischen Unterschiedes (vgl. 2.5.).

Die in Abb. 3.2.2.(b) dargestellte mittlere renale Harnsäureausscheidung der 15 Frauen und 40 Männer unterscheidet sich ebenfalls deutlich. Die Differenz ist signifikant und zu Beginn des Versuchs (145 mg, $p < 0,05$) etwa doppelt so groß wie unter purinfreier Diät (74 mg, $p < 0,0001$). Die sehr viel geringere Irrtumswahrscheinlichkeit unter Formeldiät bei gleichzeitiger Verminderung der Differenz zwischen den Mittelwerten zeigt ebenfalls die Einengung des Streubereichs unter Formeldiät an.

Da sich Männer und Frauen erheblich nach Gewicht und Körperoberfläche unterscheiden, wurden sämtliche Urinharnsäurewerte nach Körpergewicht (70 kg) und Körperoberfläche ($1,73 \text{ m}^2$) standardisiert. Die Ergebnisse zeigt Abb. 3.3.1.3. Während die tatsächlich gemessenen Werte der Männer im Mittel um 44 bis 145 mg über denjenigen der Frauen liegen, ist dieser Unterschied bei Bezug auf Körpergewicht und Körperoberfläche wesentlich geringer. Auf der Basis des Körpergewichts liegt die renale Harnsäureausscheidung der Frauen an einigen Tagen sogar geringfügig über derjenigen der Männer.

Im t-Test für unabhängige Stichproben besteht bei Standardisierung der Harnsäureausscheidung nach Körpergewicht kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Bei Bezug auf die Körperoberfläche ist der Unterschied unter Formeldiät signifikant ($p < 0,002$), unter Normalkost dagegen nicht (vgl. Tab. 3.3.1.3.). Die Differenz zwischen Männern und Frauen beträgt allerdings auch bei Standardisierung nach der Körperoberfläche nur etwa 10 Prozent (5 Prozent bei Standardisierung nach Körpergewicht). Diese Differenz kann mit der unterschiedlichen Menge an Fettgewebe bei Männern und Frauen erklärt werden. Bei gleicher Konstitution (Größe, Gewicht, Körperoberfläche) enthält der weibliche Körper mehr Fettgewebe (121). Der geringe Purinumsatz von Fettgewebe könnte die Differenz der nach Körpergewicht oder Körperoberfläche standardisierten renalen Harnsäureausscheidung zwischen Männern und Frauen unter Formeldiät erklären.

Die erhebliche Differenz der Plasmaharnsäurekonzentration bei nur geringfügig verschiedener renaler Harnsäureausscheidung (standardisiert nach Körpergewicht oder Körperoberfläche) zwischen Männern und Frauen zeigt, daß die renale Harnsäure-

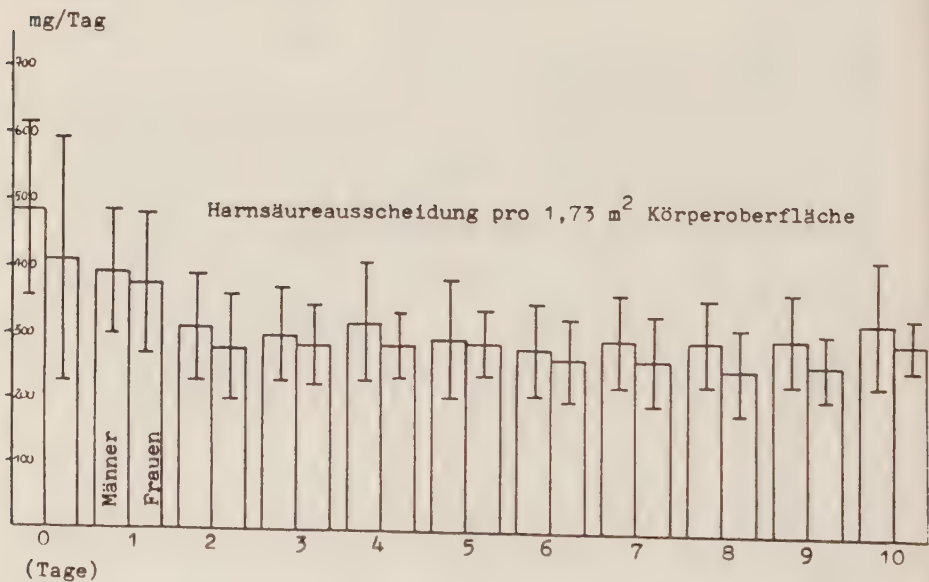
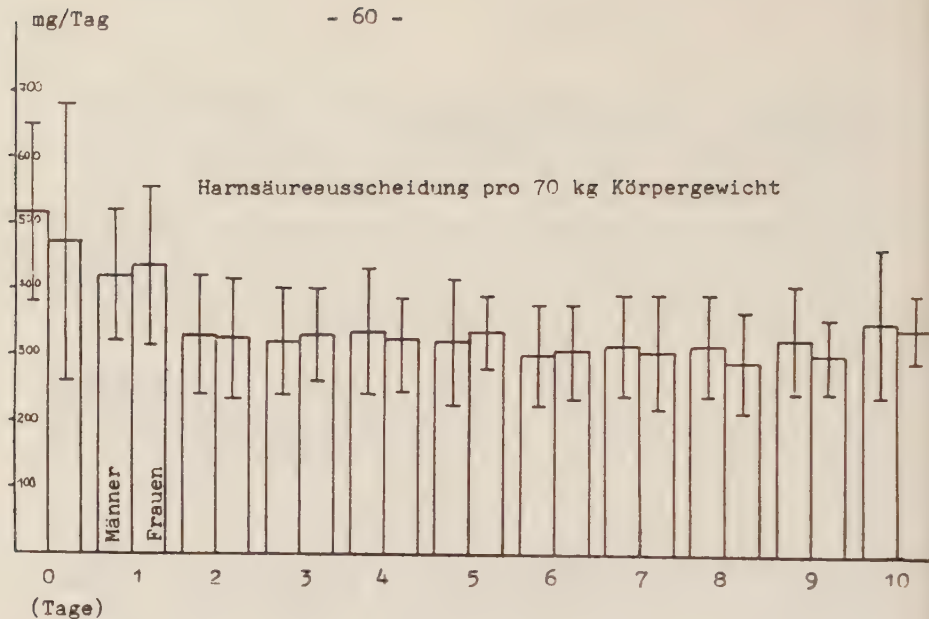


Abb. 3.3.1.3. Mittelwert und Standardabweichung der nach Körpergewicht und Körperoberfläche standardisierten renalen Harnsäureausscheidung von Männern und Frauen.

clearance bei Frauen im gebärfähigen Alter höher ist als bei Männern. Dies ist mit dem oben angeführten Einfluß der Sexualhormone vereinbar.

Tab. 3.3.1.3. Renale Harnsäureausscheidung pro 70 kg Körpergewicht und pro $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche unter Normalkost sowie unter purinfreier Diät (n.s.: nicht signifikant). Es lagen nicht von allen 55 Versuchspersonen Werte unter Normalkost vor.

		n	Normalkost ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	n	Formeldiät ($\bar{x} \pm \text{SD}$)
Harnsäure- ausscheidung pro 70 kg (mg/Tag)	Männer	24	517 ± 134	40	321 ± 84
	Signi- fikanz		n.s.		n.s.
	Frauen	9	470 ± 211	15	305 ± 72
Harnsäure- ausscheidung pro $1,73 \text{ m}^2$ (mg/Tag)	Männer	24	484 ± 130	40	298 ± 76
	Signi- fikanz		n.s.		$p < 0,002$
	Frauen	9	407 ± 184	15	268 ± 60

Läßt man den geringen Unterschied in der (standardisierten) renalen Harnsäureausscheidung zwischen Männern und Frauen unberücksichtigt und faßt die Ergebnisse der 40 Männer und 15 Frauen zusammen, so ergibt sich ein Wert von $288 \pm 69 \text{ mg/Tag}$ pro $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche und von $315 \pm 74 \text{ mg/Tag}$ pro 70 kg Körpergewicht. Eine vermehrte endogene Synthese von Harnsäure liegt demnach (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent) dann vor, wenn unter Formeldiät die renale Harnsäureausscheidung mehr als 426 mg/Tag pro $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche oder mehr als 463 mg/Tag pro 70 kg Körpergewicht ($\bar{x} + 2 \text{ SD}$) beträgt.

Für klinische Zwecke kann man deshalb folgendermaßen vorgehen, wenn eine vermehrte endogene Harnsäuresynthese vermutet wird: Es wird eine Diät verabreicht, die bei gesunden Versuchspersonen zu einer renalen Harnsäureausscheidung von weniger als 400 mg pro 70 kg Körpergewicht oder $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche führt. Liegt unter dieser Diät die renale Harnsäureausscheidung des Patienten über 500 mg/Tag, so besteht eine vermehrte endogene Harnsäuresynthese. In Zweifelsfällen sollte eine purinfreie Formeldiät angewendet werden.

3.3.1.4. Zusammenhang zwischen Plasmaharnsäurekonzentration und Körperbau

Es besteht kein Zweifel, daß die Plasmaharnsäurekonzentration mit zunehmendem Übergewicht ansteigt (87). Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß abnorme Körperfülle, berechnet nach Körpergewicht, Körperoberfläche oder Gewichtsindex, eine der wichtigsten Ursachen der Hyperurikämie ist (1,127).

Wir untersuchten anhand der Werte der 15 Frauen und 40 Männer (Tag 6 - 10 unter Formeldiät) den Zusammenhang zwischen Plasmaharnsäurekonzentration einerseits sowie Körperoberfläche, Körpergewicht oder body mass index (61) andererseits. Unter der Annahme einer linearen Beziehung erfolgten die Berechnungen mittels Regression und Korrelation (93). Dazu wurde der Mittelwert der Plasmaharnsäurekonzentration von Tag 6 - 10 jeder einzelnen Versuchsperson gegen deren Körpergewicht, Körperoberfläche oder body mass index (BMI) aufgetragen.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zeigen bei unseren Untersuchungen weder die Frauen noch die Männer eine signifikante Korrelation zwischen Plasmaharnsäurespiegel und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche. Nach GRIEBSCH und ZÖLLNER (39) gilt ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Plasmaharnsäurekonzentration als fraglich. Ein Zusammenhang zwischen Gewicht und Plasmaharnsäurekonzentration wird nur insofern anerkannt, als adipöse Personen eine erhöhte Konzentration der Plasmaharnsäure aufweisen können. Ein Maß für die Übergewichtigkeit ist der body mass index (Quotient aus Körpergewicht (kg) und Körperlänge im Quadrat (m^2)). Während sich bei den

Frauen keine signifikante Korrelation zwischen Plasmaharnsäurespiegel und body mass index nachweisen läßt, steigt der Plasmaharnsäurespiegel der 40 Männer mit zunehmendem body mass index schwach signifikant an (vgl. Abb. 3.3.1.4.). Die fehlende bzw. gerade noch signifikante Korrelation zwischen Plasmaharnsäure und Körpermasse rührt am ehesten daher, daß die Versuchspersonen alle normalgewichtig waren. Bei Gruppen mit unterschiedlichem Körperbau (Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht) besteht dagegen nach der Literatur zweifelsfrei eine positive Korrelation zwischen Plasmaharnsäure und Körperbau.

Über den Mechanismus der Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels durch das Übergewicht ist wenig bekannt. Es liegt nahe, beim Fettsüchtigen eine Veränderung des Harnsäurestoffwechsels anzunehmen, die zur Hyperurikämie führt; analoge Mechanismen sind bekannt von der Fettsucht als Manifestationsfaktor für den Diabetes oder für die Hypertriglyceridämie (122). Die Befunde von KRIZEK (64) oder NICHOLLS und SCOTT (82), wonach Übergewichtige eine höhere Harnsäurekonzentration als Normalgewichtige haben, die bei Reduktion des Körpergewichts absinkt, legen aber auch die Deutung von GRIEBSCH und ZÖLLNER (39) nahe, daß Übergewichtige Personen mehr Nahrung und damit mehr Purinkörper aufnehmen und deshalb die Harnsäurekonzentration im Plasma ansteigt. EMMERSON (28) konnte einen vermehrten Einbau von isoto-
penmarkiertem Glyzin in die Harnsäure bei einem adipösen Patienten demonstrieren, was einer vermehrten endogenen Harnsäuresynthese entsprechen würde. Dies wurde bisher nicht bestätigt.

Tab. 3.3.1.4. Beziehung zwischen Plasmaharnsäurekonzentration und Körpergewicht, Körperoberfläche und body mass index (r: Korrelationskoeffizient; p: Irrtumswahrscheinlichkeit).

		Körperober- fläche	Körper- gewicht	body mass index
Plasmaharn- säurekonzentration (mg/100 ml)	Männer	r: 0,247 p > 0,05	0,314 > 0,05	0,391 < 0,05
	Frauen	r: -0,357 p > 0,05	-0,25 > 0,05	0,118 > 0,05

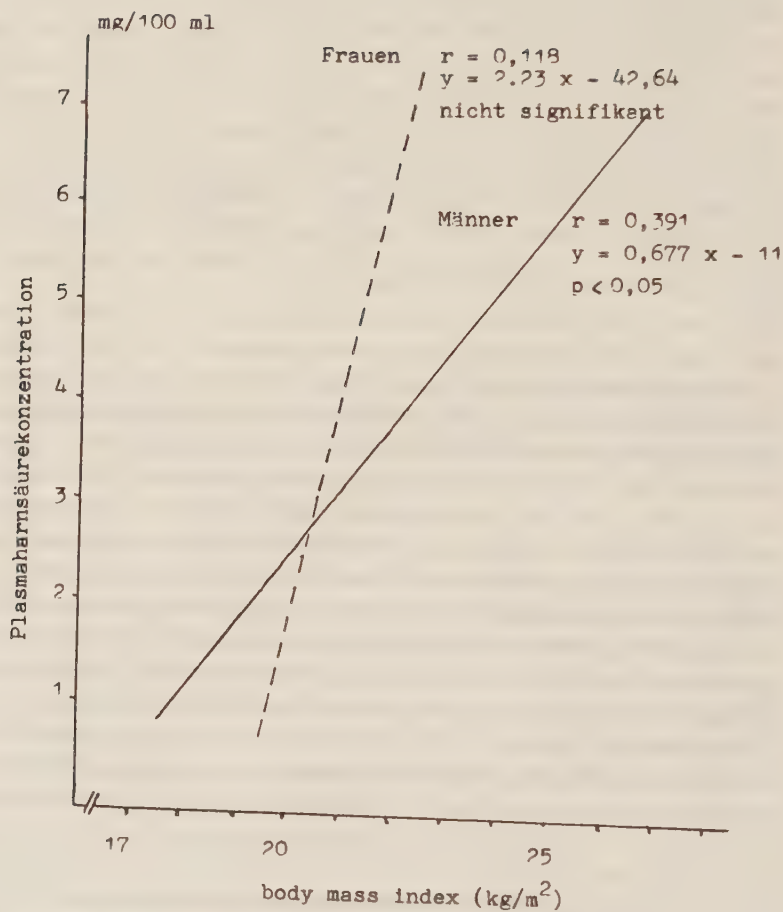


Abb. 3.3.1.4. Lineare Regression zwischen Plasmaharnsäure und body mass index.

3.3.1.5. Zusammenhang zwischen renaler Harnsäureausscheidung und Körperbau

Über die renale Harnsäureausscheidung und ihre Beziehung zum Körperbau liegen nur wenige Zahlen vor. Wo Übergewicht die Folge einer zu hohen Energiezufuhr in Form von Nahrungsmitteln ist, wird in aller Regel mit der steigenden Plasmaharnsäurekonzentration auch die renale Harnsäureausscheidung ansteigen. Wird die Überschüssige Energie vor allem aus alkoholischen Getränken bezogen, so ist auch denkbar, daß mit zunehmendem Übergewicht trotz steigender Plasmaharnsäurekonzentration die renale Harnsäureausscheidung gleich bleibt oder absinkt, da die Abbauprodukte des Äthylalkohols die renale Harnsäureausscheidung hemmen (70,129). Dies gilt vor allem für Wein und konzentrierte Alkoholika. Bier enthält außerdem eine erhebliche Menge an gut resorbierbaren Purinen (88), die ungefähr 80 - 100 mg resorbierbarer Harnsäure pro Liter entsprechen.

Verschiedentlich wurde postuliert, daß Übergewicht per se mit einer höheren Harnsäureausscheidung einhergeht. Diese Frage läßt sich nur unter standardisierten Ernährungsbedingungen untersuchen. Anhand der Werte unserer Versuchspersonen (15 Frauen, 40 Männer) unter Formeldiät wurde die Korrelation und Regression zwischen Harnsäureausscheidung im Urin und Körperbau berechnet, indem die Mittelwerte jeder einzelnen Versuchsperson vom 6. - 10. Tag gegen deren Körperoberfläche, Körpergewicht oder BMI aufgetragen wurde. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.3.1.5. zusammengefaßt.

Tab. 3.3.1.5. Beziehung zwischen renaler Harnsäureausscheidung und Körpergewicht, Körperoberfläche und BMI (r: Korrelationskoeffizient; p: Irrtumswahrscheinlichkeit).

		Körperober- fläche	Körper- gewicht	body mass index
renale Harn- säureaus- scheidung (mg/Tag)	Männer	r: 0,416	0,329	0,0296
		p < 0,05	< 0,05	> 0,05
	Frauen	r: 0,452	0,424	0,17
		p > 0,05	> 0,05	> 0,05

Während bei den Männern eine signifikante Korrelation zwischen renaler Harnsäureausscheidung und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche besteht, läßt sich diese bei den Frauen nicht nachweisen. Die Korrelation zum BMI ist für beide Geschlechter nicht signifikant. Dies spricht gegen die Hypothese, daß Übergewicht mit einer vermehrten Harnsäuresynthese einhergeht und ist nicht mit dem Ergebnis der Glyzineinbaustudie von EMMERSON (28) vereinbar, das einen vermehrten Einbau von Isotopen in die Harnsäure bei einem adipösen Patienten demonstrierte. Da unsere Versuchspersonen alle normalgewichtig waren, ist die fehlende Korrelation zum BMI allerdings damit gut erklärt.

Die körpereigene Harnsäuresynthese wird durch den Zellumsatz bestimmt. Normalgewichtige gesunde Versuchspersonen haben deshalb mit zunehmendem Körpergewicht bei gleicher Plasmaharnsäurekonzentration einen höheren Harnsäurepool. Da die Plasmaharnsäurekonzentration beim Normalgewichtigen keine Beziehung zum Körpergewicht erkennen läßt (vgl. Tab. 3.3.1.4.), muß die renale Harnsäureausscheidung mit zunehmendem Körpergewicht ansteigen. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese findet sich bei Frauen und Männern eine Zunahme der renalen Harnsäureausscheidung. Sie ist unter der Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent mit steigendem Körpergewicht (Körperoberfläche) bei den 40 untersuchten Männern signifikant, bei den 15 Frauen jedoch nicht (vgl. Abb. 3.3.1.5.).

Während der Plasmaharnsäurespiegel unter Formeldiät mit zunehmendem BMI ansteigt, bei den Männern schwach, bei den Frauen nicht signifikant, zeigt die renale Harnsäureausscheidung der Männer keine Beziehung zum BMI ($r = 0,03$). Aus diesem Ergebnis könnte man schließen, daß bei Übergewicht ein Mißverhältnis zwischen endogener Harnsäurebildung und Harnsäureausscheidung vorliegt, das zur Erhöhung des Plasmaharnsäurespiegels führt. NICHOLLS und SCOTT (82) diskutierten als Ursache dieses Mißverhältnisses eine relative Verminderung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärraums (EZR) bei Adipösen, wobei die Verkleinerung des EZR mit einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration einhergehen soll. Allerdings müßte nach dieser Hypothese die Konzentration sämtlicher Ionen des EZR bei Adipösen ansteigen. Es bietet sich eine andere Erklärung an, die aus der Verkleinerung des EZR abgeleitet werden kann:

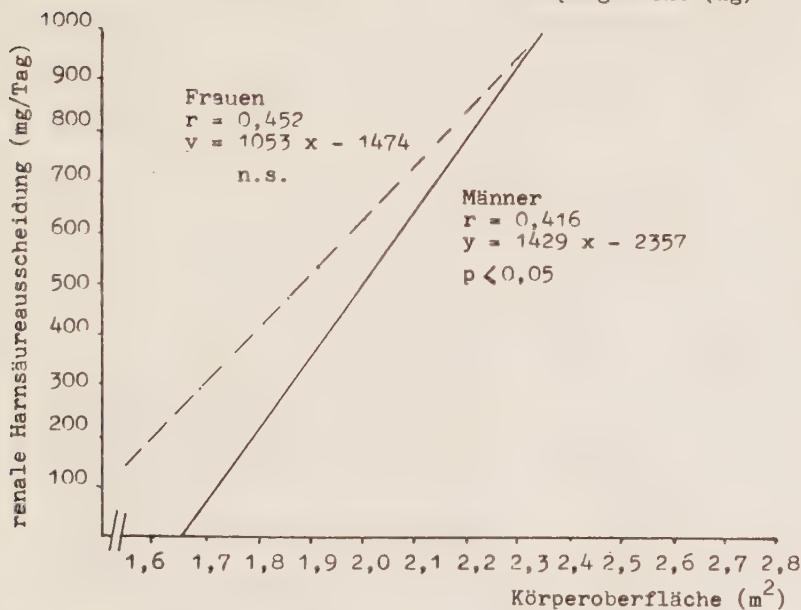
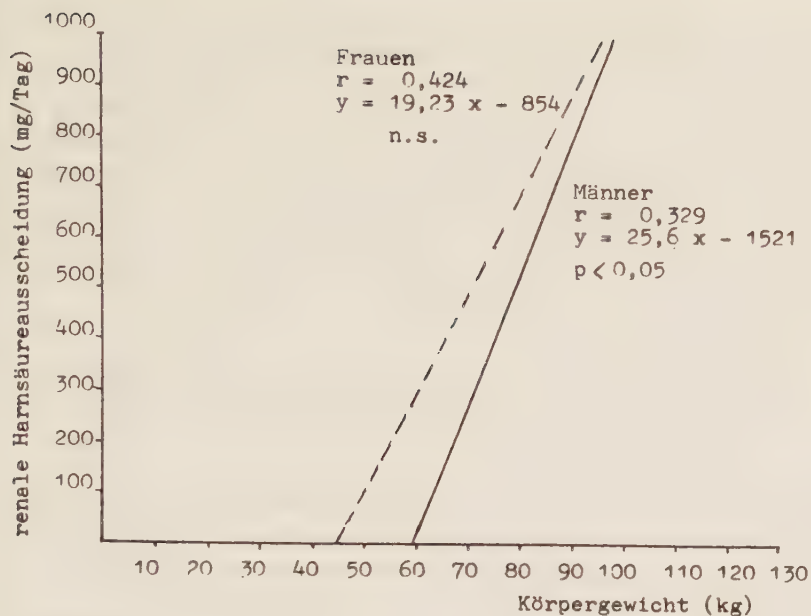


Abb. 3.3.1.5. Lineare Regression zwischen Harnsäureausscheidung im Urin und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche (n.s.: nicht signifikant).

Aus experimentellen Untersuchungen mit hypertonen Kochsalzinfusionen sowie der chronischen Anwendung von Diuretika wurde geschlossen, daß die Verkleinerung (Vergrößerung) des EZR mit einer erhöhten (verminderten) Rückresorption von Harnsäure einhergeht. Die von NICHOLLS und SCOTT (82) diskutierte "Verdünnung" von Harnsäure im EZR bei Gewichtsreduktion würde demnach zu einer Änderung der tubulären Harnsäurerückresorption führen. Bei den Frauen läßt sich jedoch keine unterschiedliche Beziehung des BMI zu Plasmaharnsäurekonzentration und renaler Harnsäureausscheidung nachweisen.

3.3.1.6. Zusammenhang zwischen Urinvolumen und renaler Harnsäureausscheidung, Kreatininausscheidung bzw. Plasmaharnsäurespiegel

Kreatinin ist ein Endprodukt des Muskelstoffwechsels. Bei gesunden Personen mit gleichbleibender körperlicher Aktivität wird Kreatinin mit dem Harn in einer konstanten Beziehung zur Muskelmasse und damit zum Körpergewicht ausgeschieden.

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit die Kreatininausscheidung unserer Versuchspersonen (40 Männer, 15 Frauen) mit dem Urinvolumen variiert, wurden die einzelnen Kreatininwerte unter Formeldiät (Tag 6 - 10) gegen die entsprechenden Urinvolumina aufgetragen. Nachdem ein Zusammenhang zwischen Kreatininausscheidung und Muskelmasse besteht, wurden zuvor sämtliche Kreatininwerte bzw. Urinvolumina nach Körpergewicht (70 kg) standardisiert. Die Berechnungen erfolgten mittels Regression und Korrelation.

Bei den Männern bestand kein Zusammenhang zwischen Kreatininausscheidung und Urinvolumen. Im Gegensatz zu den Männern steigt die Kreatininausscheidung der Frauen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 0,1 % ($p < 0,001$) mit zunehmendem Urinvolumen signifikant an. Diese hochsignifikante Beziehung widerspricht allen bekannten physiologischen Daten und kann nur als Zufallsergebnis interpretiert werden.

Im Akutversuch wurde von BROCHNER-MORTENSEN (14) ein Zusammenhang zwischen Urinvolumen und renaler Säureclearance im Bereich bis zu 1 ml pro Minute ("augmentation limit") nachgewiesen.

Die vermehrte Harnsäureausscheidung unter Wasserdiurese geht allem Anschein nach auf eine verminderte Reabsorption von Harnsäure zurück (77) und führt somit zu einem Absinken der Plasmaharnsäurekonzentration.

Wir untersuchten unter den beschriebenen Versuchsbedingungen (Formeldiät, Tag 6 - 10) die Abhängigkeit der Plasmaharnsäure und renalen Harnsäureausscheidung vom Urinvolumen, wobei zum einen alle Urinwerte von Tag 6 - 10, zum anderen nur die Proben mit einem Volumen von weniger als 1440 ml pro Tag (entsprechend 1 ml/min) mit der entsprechenden renalen Harnsäureausscheidung verglichen wurden. In beiden Fällen konnte eine Abhängigkeit der renalen Harnsäureausscheidung bzw. der Plasmaharnsäurekonzentration vom Urinvolumen nicht nachgewiesen werden. Es scheint demnach so zu sein, daß die renale Harnsäureausscheidung nur im Akutversuch unter Wasserdiurese vom Urinvolumen abhängt, nicht aber bei Langzeituntersuchungen mit durchschnittlicher Flüssigkeitszufuhr. Für Patienten mit Gicht und/oder Nephrolithiasis hat das hohe Urinvolumen deshalb lediglich den Vorteil der verbesserten Löslichkeit der harnpflichtigen Substanzen, trägt aber nicht zur Senkung der Plasmaharnsäure bei. Lang et al. (65) konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Urinvolumen und Harnsäureausscheidung im Langzeitversuch feststellen.

Tab. 3.3.1.6. Beziehung zwischen Urinvolumen und renaler Harnsäureausscheidung bzw. Plasmaharnsäurespiegel (r: Korrelationskoeffizient).

		Harnsäureausscheidung im Urin (mg/Tag)	Plasmaharnsäure- konzentration (mg/100 ml)
Sämtliche Urinvolumina (ml/Tag)	Männer	r: 0,093	0,075
	Frauen	r: 0,105	0,046
Urinvolumina < 1440 ml	Männer	r: 0,149	-0,136
	Frauen	r: 0,043	-0,096

Sämtliche Korrelationen der Tab. 3.3.1.6. sind nicht signifikant.

3.3.1.7. Vergleich der Streuung der Einzelwerte der renalen Harnsäure- und Kreatininausscheidung

Bei normalgewichtigen, gesunden Personen steigt sowohl die renale Harnsäureausscheidung (vgl. 3.3.1.5.) als auch die Kreatininausscheidung mit zunehmendem Körpergewicht an. Während Kreatinin als Endprodukt des Muskelstoffwechsels in Abhängigkeit von der jeweiligen Muskelmasse im Harn ausgeschieden wird, ist die renale Harnsäureausscheidung im steady state unter purinfreier Diät ein Maß für den Zellumsatz im menschlichen Körper. Es war somit wahrscheinlich, daß zwischen Kreatininausscheidung und Harnsäureausscheidung ein Zusammenhang besteht.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde die tägliche Kreatininausscheidung unserer Versuchspersonen (40 Männer, 15 Frauen) unter Formeldiät gegen die entsprechenden Werte der renalen Harnsäureausscheidung aufgetragen. Unter der Annahme einer linearen Beziehung erfolgten die Berechnungen mittels Korrelation und Regression.

Abb. 3.3.1.7. zeigt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % (Frauen) und 0,1 % (Männer) eine hochsignifikante Korrelation zwischen renaler Harnsäureausscheidung und Kreatininausscheidung. Nach Ausschluß des Gewichts-faktors durch Standardisierung aller Werte nach Körpergewicht bleibt die Beziehung natürlich bei gleicher Irrtumswahrscheinlichkeit bestehen.

Da die renale Kreatininausscheidung gesunder Personen bei gleichbleibender körperlicher Tätigkeit relativ konstant ist, wird sie häufig als Kontrolle einer vollständigen Sammlung des 24-h-Urins herangezogen. Wir haben die Streuung der Einzelwerte der Harnsäure- und Kreatininausscheidung verglichen, um zu ermitteln, ob die Streuung der Harnsäurewerte im Urin tatsächlich größer ist als diejenige der Kreatininausscheidung und somit eine Verminderung der Streuung der Harnsäurewerte durch Berechnung des Quotienten aus Harnsäure- und Kreatininausscheidung erreicht wird.

Die Untersuchungen fanden an jenen 33 Versuchspersonen der Tab. 3.3.1.2. statt, deren renale Harnsäureausscheidung unter Normalkost bekannt war. Zunächst wurde bei allen Versuchspersonen der Mittelwert der Tage 6 - 10 für Kreatinin- und Harn-

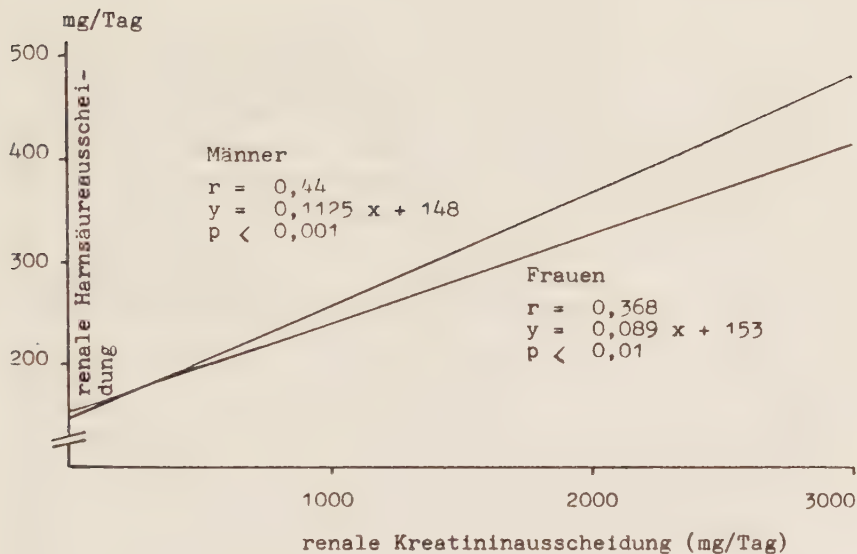


Abb. 3.3.1.7. Lineare Regression zwischen Harnsäure- und Kreatininausscheidung im 24-h-Urin.

säureausscheidung gebildet. Aus den Mittelwerten der Einzelpersonen im steady state errechneten wir den Gesamtmittelwert des Kollektivs für renale Kreatinin- und Harnsäureausscheidung und verglichen diese beiden Werte miteinander.

Tab. 3.3.1.7. (a) Mittelwert und Streuung der renalen Harnsäure- und Kreatininausscheidung im steady state unter Formeldiät ($\bar{x}$: Mittelwert; SD: Standardabweichung; V: Variationskoeffizient; n: Anzahl der Versuchspersonen; z: Prüfgröße des statistischen Tests).

	renale Harnsäure- ausscheidung (mg/Tag)	renale Kreatininaus- scheidung (mg/Tag)
$\bar{x}$:	312	1507
SD:	76	304
V (%):	24	20
n:	33	33
z:	1,04	

Als Test benutzten wir den "Vergleich zweier Variationskoeffizienten" (93). Der Standardfehler des Variationskoeffizienten ist

$$s_v = \frac{v}{\sqrt{2n}} \times \sqrt{1 + \frac{2v^2}{10^4}} \approx \frac{v}{\sqrt{2n}}$$

Die Differenz zweier Variationskoeffizienten läßt sich daher bei Vorliegen nicht zu kleiner Stichprobenumfänge ($n_1, n_2 \geq 30$) überschlagsmäßig nach

$$|v_1 - v_2| / \sqrt{v_1^2/2n_1 + v_2^2/2n_2}$$

prüfen und anhand der Standardnormalverteilung beurteilen. In unserem Fall erhält man für $V_1 = 0,24$, $V_2 = 0,20$ und $n_1 = n_2 = 33$

$$z = 0,24 - 0,20 / \sqrt{0,24^2/66 + 0,20^2/66} = 1,04$$

Eine signifikante Differenz der Streuungen der beiden Wertegruppen besteht dann, wenn $z_{0,05} \geq 1,96$ ist. Es besteht deshalb keine Veranlassung, an der Gleichheit der Streuung der beiden Parameter zu zweifeln, d.h., die renale Harnsäureausscheidung ist unter purinfreier Diät ein ebenso sicherer Parameter für exaktes Urinsammeln wie die Kreatininausscheidung.

Interindividuelle Schwankungen der Kreatininausscheidung lassen sich durch Standardisierung nach Körpergewicht und Körperoberfläche vermindern, da die renale Kreatininausscheidung eine signifikante Korrelation sowohl zur Körperoberfläche als auch zum Körpergewicht aufweist (36). Um die Schwankungsbreite einzuengen, wurden alle Kreatininwerte nach Körpergewicht standardisiert. Dies führte zu einer Abnahme des Variationskoeffizienten (Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert) um 5 % (vgl. Tab. 3.3.1.7.(a) und (b)).

Tab. 3.3.1.7.(b) Mittelwert und Streuung der nach Körpergewicht standardisierten Werte für die renale Harnsäure- und Kreatininausscheidung im steady state unter Formeldiät.

	renale Harnsäureausscheidung pro 70 kg Körpergewicht (mg/Tag)	renale Kreatininausscheidung pro 70 kg Körpergewicht (mg/Tag)
$\bar{x}$:	323	1556
SD:	67	231
V (%):	21	15
n:	33	33
z:	1,89	

Da außer der Kreatininausscheidung auch die renale Harnsäureausscheidung mit dem Körpergewicht variiert (vgl. Tab. 3.3.1.5. (Männer)), wurden diese Werte ebenfalls nach Körpergewicht standardisiert. Der Vergleich mit den entsprechenden Kreatininwerten in Tab. 3.3.1.7.(b) zeigt zwar keinen signifikanten Unterschied ($z = 1,89 < 1,96$), doch ist die Streuung der Kreatininausscheidung etwas geringer, wenn der Variationskoeffizient als Maß der Streuung benutzt wird (15 gegenüber 21 Prozent).

Bei frei gewählter Kost ändert sich die renale Harnsäureausscheidung in Abhängigkeit vom Puringehalt der Nahrung. Dementsprechend nimmt der Variationskoeffizient unter Normalkost gegenüber purinfreier Diät erheblich zu. Parallel vergrößert sich bei unseren Versuchspersonen aber auch der Schwankungsbereich der Kreatininausscheidung ($z = 1,89$, bezogen auf das Körpergewicht $z = 2,37$), so daß die Streuung der renalen Kreatinin- und Harnsäureausscheidung unter Normalkost ebenfalls nicht signifikant verschieden ist (vgl. Tab. 3.3.1.7.(c)).

Tab. 3.3.1.7.(c) Mittelwert und Streuung der renalen Harnsäure- und Kreatininausscheidung unter Normalkost (Absolutwerte und nach Körpergewicht standardisierte Werte).

	Harnsäure- ausscheidung (mg/Tag)	Kreatininaus- scheidung (mg/Tag)	Harnsäureaus- scheidung pro 70 kg Körper- gewicht (mg/Tag)	Kreatininaus- scheidung pro 70 kg Körper- gewicht (mg/Tag)
$\bar{x}$:	492	1570	504	1617
SD:	175	437	156	369
V (%):	36	28	31	23
n:	33	33	33	33
z:	1,43		1,68	

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die renale Harnsäureausscheidung sowohl unter Normalkost, als auch im steady state unter purinfreier Formeldiät eine annähernd gleiche Aussagekraft für konstantes Sammeln des 24-h-Urins besitzt wie die renale Kreatininausscheidung. Werden die jeweiligen Werte nach Körpergewicht standardisiert, so scheint die Schwankung der Kreatininausscheidung, möglicherweise aufgrund einer besseren Korrelation zum Körpergewicht, trotz fehlender Signifikanz etwas geringer zu sein.

Durch Bezug der Harnsäureausscheidung auf die Kreatininausscheidung läßt sich der Variationskoeffizient unter Formeldiät von 24 auf 20 % verringern, während er unter Normalkost gleich bleibt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Streuung der Absolutwerte der Harnsäureausscheidung und der Streuung der nach Kreatininausscheidung korrigierten Werte läßt sich auch hier weder unter Formeldiät noch unter Normalkost nachweisen (vgl. Tab. 3.3.1.7.(d)).

Tab. 3.3.1.7.(d) Mittelwert und Streuung der renalen Harnsäureausscheidung unter Normalkost und purinfreier Diät (Tag 6 -10). (Absolutwerte und Bezug auf die Kreatininausscheidung).

	Normalkost		Formeldiät	
	Harnsäureausscheidung pro Gramm Kreatinin (mg/Tag)	Harnsäureausscheidung (mg/Tag)	Harnsäureausscheidung pro Gramm Kreatinin (mg/Tag)	Harnsäureausscheidung (mg/Tag)
$\bar{x}$:	322	492	210	312
SD:	117	175	43	76
V (%):	36	36	20	24
n:	33	33	33	33
z:	0		1,04	

3.3.1.8. Harnsäureclearance

Die Plasmaharnsäurekonzentration ist bei Kindern niedrig und steigt in der Pubertät bei Männern deutlich, bei Frauen geringfügig an. Bei Frauen wird in der Menopause eine nochmalige Steigerung beobachtet (79). Dies wird auf Veränderungen der renalen Harnsäureclearance durch den Einfluß von Sexualhormonen zurückgeführt (75,83).

Nach Untersuchungen von WOLFSON et al. (123) und SCOTT und POLLARD (96) liegt die mittlere Harnsäureclearance bei Frauen um 2,3 bzw. 1,2 ml/min höher als bei Männern. Wir berechneten die renale Harnsäureclearance für ein Kollektiv von 24 Männern und 9 Frauen, von denen die benötigten Harnsäurewerte unter Normalkost bekannt waren (vgl. Tab. 3.3.1.2.). Die nach Körperoberfläche standardisierte Harnsäureclearance dieser Gruppen unterscheidet sich unter purinfreier Diät (Tag 6 - 10) mit Werten von 6,4 (Frauen) und 5,4 ml/min (Männer) nur geringfügig von der Harnsäureclearance unserer 40 Männer und 15 Frauen (vgl. Tab. 3.3.1.8.) und ist somit repräsentativ für das gesamte Kollektiv.

Unter Normalkost war die mittlere Harnsäureclearance der Männer höher als die der Frauen, dagegen fand sich im steady state unter Formeldiät ein umgekehrtes Verhältnis. Der Geschlechtsunterschied von 1,0 ml/min (Harnsäureclearance bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) entspricht in etwa den Beobachtungen von SCOTT und POLLARD (96). Er ist jedoch im t-Test für unabhängige Stichproben nicht signifikant.

Die Harnsäureclearance fällt sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen unter purinfreier Formeldiät ab (vgl. Abb. 3.3.1.8.). Im t-Test für paare Stichproben ist dieser Abfall bei den Männern im Gegensatz zu den Frauen hoch signifikant ($p < 0,001$). Die höhere Harnsäureclearance der Männer zu Beginn des Versuchs könnte seine Erklärung darin finden, daß die Männer im Gegensatz zu den Frauen vor Beginn der Formeldiät noch einmal kräftig kulinarischen Genüssen zugesprochen haben.

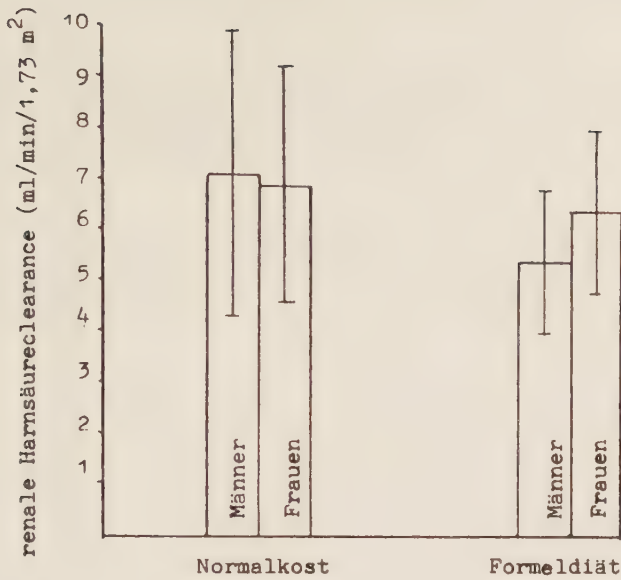


Abb. 3.3.1.8. Mittlere Harnsäureclearance (mit Standardabweichung des Mittelwertes) von Männern und Frauen bei frei gewählter Kost vor Versuchsbeginn sowie imsteady state unter purinfreier Diät; n = 24 (Männer) bzw. 9 (Frauen).

Tab. 3.3.1.8. Harnsäureclearance (Mittelwert mit Standardabweichung) von 24 Männern und 9 Frauen unter Normalkost (NK) und Formeldiät (FD) (Absolutwerte und nach Körperoberfläche standardisierte Werte) sowie von 40 Männern und 15 Frauen unter Formeldiät. (Cl: Clearance; KO: Körperoberfläche).

		n Cl absolut (ml/min)		Cl/1,73 m ² KO (ml/min)		n Cl/1,73 m ² KO (ml/min)
		NK	FD	NK	FD	FD
Männer	24					40
	$\bar{x}$	7,8	5,9	7,1	5,4	5,3
	SD	3,3	1,6	2,8	1,4	1,2
Frauen	9					15
	$\bar{x}$	6,6	6,2	6,9	6,4	6,4
	SD	2,2	1,8	2,3	1,6	1,5

3.3.1.9. Purinarmer Diät und purinfreie Formeldiät

In seltenen Fällen von Medikamentenverträglichkeit kann es erforderlich werden, eine manifeste Gicht ausschließlich diätetisch zu behandeln. Wie sich gezeigt hat, lassen sich ähnlich niedrige Plasmaharnsäurekonzentrationen und renale Harnsäureausscheidungen wie in Tab. 3.3.1.2. auch mit üblichen Lebensmitteln erreichen. Durch Zusammenstellung einer solchen purinarmen Diät (weniger als 10 mg Purin-N pro Tag und 1000 kcal) konnten ZÖLLNER und GRÖBNER (135) bei fünf gesunden Versuchspersonen (Männer und Frauen) die durchschnittliche Plasmaharnsäurekonzentration auf 3,8 mg/100 ml senken.

3.3.1.10. Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration unter Zulage von Ribonukleinsäure

Unter Zulage von Ribonukleinsäure nehmen Plasmaharnsäure und renale Harnsäureausscheidung zu, bis sie nach etwa einer Woche ein neues Gleichgewicht erreichen. Wird die Zulage erhöht, so kommt es zu einem weiteren Anstieg der Werte. Über einen Bereich von 0 - 4 g RNS sind dabei die Zunahme der Plasmaharnsäure und der Harnsäureausscheidung im Urin der RNS-Zulage proportional (137). Soweit aus anderen Literaturangaben geschlossen werden kann, gilt dies auch noch im höheren Bereich bis zu 16 Gramm RNS (13,68,84,110).

Abb. 3.3.1.10.(a) zeigt den mittleren Anstieg der Plasmaharnsäure bei Zulage von 2 g RNS nach Normalkost getrennt nach Männern (n = 19) und Frauen (n = 10). Die Frauen erhielten bezogen auf die Körperoberfläche eine höhere Dosis RNS (die Körperoberfläche der Frauen betrug im Durchschnitt $1,47 \text{ m}^2$, die der Männer $1,84 \text{ m}^2$). Dies ist möglicherweise der Grund dafür, daß der aufgrund der besseren renalen Harnsäureclearance zu erwartende geringere Anstieg der Plasmaharnsäure bei den Frauen hier nicht nachweisbar ist. In einer weiteren Untersuchung an drei Männern wurden 4 g RNS im Anschluß an eine 15-tägige Periode mit Formeldiät allein zusätzlich verabreicht (vgl. Abb. 3.3.1.10.(b)). Tab. 3.3.1.10. zeigt einen Vergleich der eigenen Untersuchungen mit verschiedenen in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen.

Bei sofortiger Zulage von RNS nach Normalkost steigt die Plasmaharnsäurekonzentration mit 1,5 mg pro Gramm RNS wesentlich stärker an als nach einer Vorperiode mit purinarmer oder purinfreier Diät. Dabei spielt der Ausgangswert der Plasmaharnsäure, der bei unseren 29 Versuchspersonen unter Normalkost sogar niedriger liegt als bei den Versuchspersonen von NUGENT et al. (85) und WASLIEN et al. (118,119) unter purinarmer Diät, keine Rolle für die Steigerungsrate unter Purinzulage.

Setzt man die unter 2 g RNS erreichten Werte unserer Versuchspersonen in Beziehung zu den gefundenen Mittelwerten unter Formeldiät (vgl. Tab. 3.3.1.2.), so errechnet sich ein mittlerer Anstieg von 1,5 mg/100 ml pro Gramm RNS. Dieser Wert liegt $\frac{2}{3}$ über dem von ZÖLLNER et al. (137) ermittelten und ist unseres Wissens der größte jemals für RNS beschriebene. Es scheint deshalb doch nicht völlig ausgeschlossen, daß eine Unterteilung des Harnsäureraumes im Körper in verschiedene Kompartimente besteht, wie dies zum Beispiel von SCOTT et al. (95) diskutiert wurde. Unter Normalkost könnten diese Kompartimente zum Teil aufgefüllt sein. Eine Erhöhung der Purinzufuhr, z.B. Übergang auf Formeldiät plus 2 g RNS, könnte dann zu einem stärkeren Anstieg der Harnsäurewerte führen als nach Gabe von Formeldiät allein. In Langzeitversuchen wäre dann zu erwarten, daß sich das Stoffwechselgleichgewicht auf der Höhe der nach Formeldiät allein erreichten Werte erst später einstellt. Um dies zu beantworten, bedarf es längerer Beobachtungsperioden als die hier untersuchten sieben Tage. Außerdem müßte intraindividuell der Anstieg nach Formeldiät mit dem Anstieg nach Normalkost verglichen werden. Aus den Werten der drei Männer, die 4 g RNS nach Formeldiät allein erhielten, lassen sich wegen der geringen Zahl keine Schlüsse ziehen.

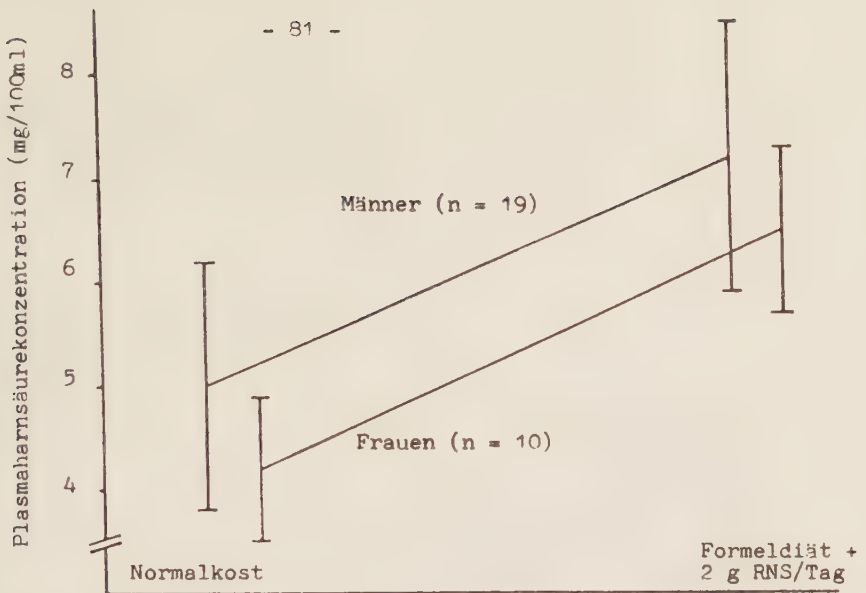


Abb. 3.3.1.10.(a) Anstieg der Plasmaharnsäure (Mittelwert mit Standardabweichung) bei Zulage von 2 g RNS pro Tag zu purinfreier Formeldiät nach Normalkost. Männer: Anstieg von $5,0 \pm 1,2$ auf $7,2 \pm 1,3$ mg/dl; Frauen: Anstieg von $4,2 \pm 0,7$ auf $6,5 \pm 0,8$ mg/dl.

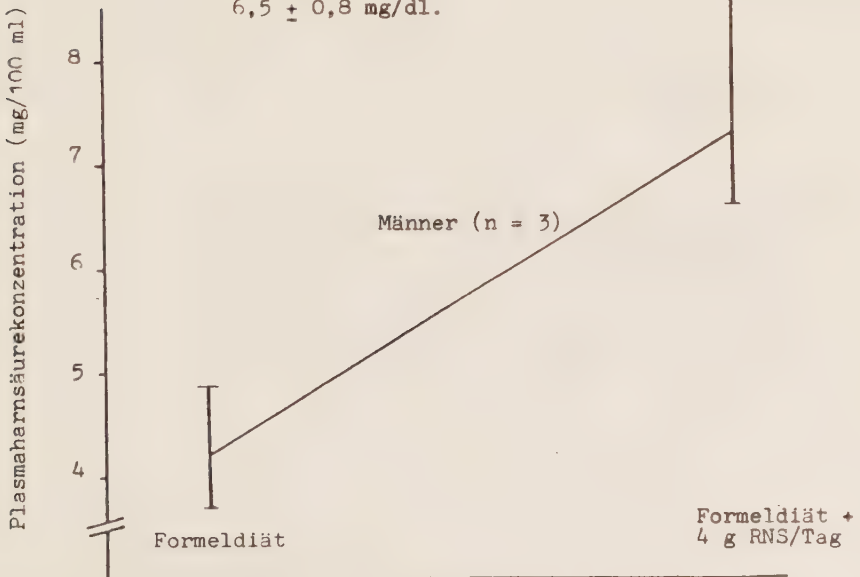


Abb. 3.3.1.10.(b) Anstieg der Plasmaharnsäure (Mittelwert mit Streuung der Einzelwerte) bei Zulage von 4 g RNS/Tag nach Vorperiode mit purinfreier Diät.

Tab. 3.3.1.10. Verhalten des Plasmaharnsäurespiegels bei Zufuhr von 2 g RNS/Tag nach Normalkost (NK) bzw. 4 g RNS/Tag nach Vorperiode mit purinarmer Diät (PD) oder purinfreier Formeldiät (FD).

	PD	PD + 4 g RNS	Anstieg der Plasmaharn- säure	Anstieg der Plasmaharn- säure pro Gramm RNS	
1. SEEGMILLER et al. (98)	4,60	8,19	3,59	0,9 (mg/ 100 ml)	
2. NUGENT et al. (85)	4,88	7,40	2,52	0,63	
3. WASLIEN et al. (118)	4,90	7,68	2,78	0,70	
4. WASLIEN et al. (119)	5,40	8,70	3,30	0,83	
5. GRIEBSCH und ZÖLLNER (38)	4,50	7,44	2,94	0,74	
	$\bar{x}$	4,86	7,88	3,03	0,76
	FD	FD + 4 g RNS			
6. Eigene Unter- suchungen (n = 3)	4,20	7,29	3,09	0,77	
	NK	FD + 2 g RNS			
7. Eigene Unter- suchungen (n = 29)	4,70	7,00	2,30	1,15	

Die Werte der Tabelle 3.3.1.10. sind in Abb. 3.3.1.10(c) dargestellt.

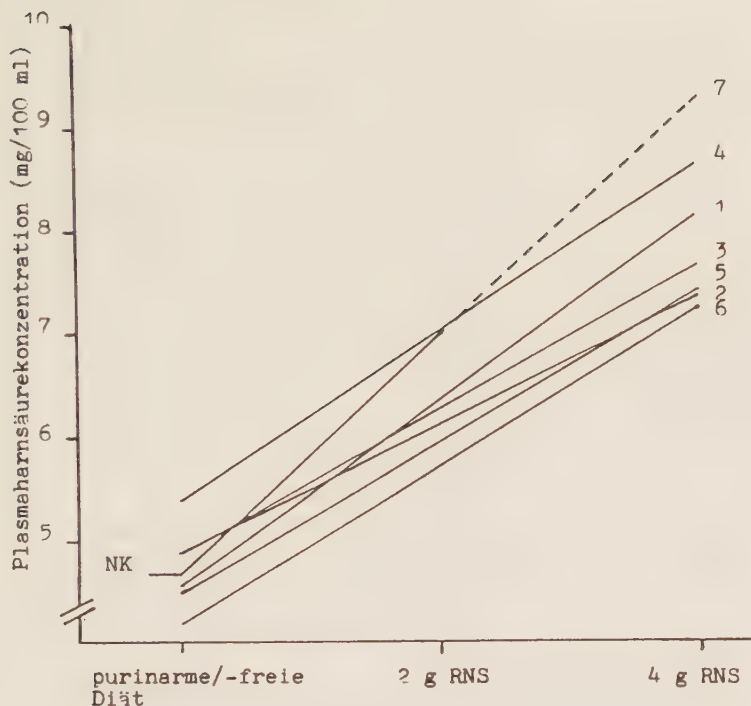


Abb. 3.3.1.10(c) Verhalten der Plasmaharnsäurekonzentration bei oraler Gabe von 2 g RNS/Tag nach Normalkost (NK) und 4 g RNS/Tag nach purinarmer bzw. -freier Diät. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit verschiedenen Literaturangaben (die Zahlen entsprechen den jeweiligen Autoren der Tab. 3.3.1.10).

3.3.1.11. Wirkung von Allopurinol auf die endogene und exogene Uratquote

Nach purinfreier Diät sinkt der Plasmaharnsäurespiegel unter 250 mg Allopurinol/m² Körperoberfläche um 1,7 mg/100 ml, während die doppelte Menge Allopurinol nur noch einen geringen weiteren Abfall um 0,3 mg/100 ml bewirkt (vgl. Abb. 3.2.4.(a)).

Abb. 3.3.1.11. zeigt diesen Sachverhalt in Form einer Exponentialfunktion ($y = ae^{-bx} + c$). Die endogene Plasmaharnsäurekonzentration sinkt bis zu einer bestimmten Plasmaharnsäurekonzentration dosisabhängig unter Allopurinolzufuhr ab, danach bewirken auch große Mengen von Allopurinol nur noch eine minimale Änderung. Bei gleichzeitiger Zufuhr von RNS ist die Wirkung von Allopurinol unter der gleichen Dosierung dagegen noch dosisabhängig vermehrt (vgl. Abb. 3.2.4.(b) und (c)). Der Verlauf der Kurven spricht dafür, daß sich die Werte ebenfalls einer Minimalkonzentration nähern, diese jedoch erst bei höherer Dosierung erreicht wird.

Bei allen Versuchspersonen mit Zulage von Allopurinol sank die Gesamtpurinausscheidung (Summe der Ausscheidung von Harnsäure und den Oxypurinen Hypoxanthin und Xanthin) im Harn ab. Der Abfall war unter purinfreier Diät wesentlich geringer als bei gleichzeitiger Zulage von RNS.

Infolge einer kompetitiven Hemmung der Xanthinoxidase unter Allopurinolbehandlung wird im menschlichen Körper weniger Harnsäure, dafür vermehrt Hypoxanthin und Xanthin gebildet (29). Die Größe der Oxypurinausscheidung ist zum einen abhängig von der Allopurinoldosis, zum anderen steigt sie bei gleichbleibender Allopurinolzulage mit der Zufuhr von Nahrungspurinen, d.h. mit der Harnsäureplasmakonzentration an. In gleicher Weise erhöht sich das Verhältnis von Oxypurin- zu Gesamtpurinausscheidung (vgl. Tab. 3.2.4.(a)).

Der Anstieg der fraktionellen Oxypurinausscheidung und der stärkere Abfall der Gesamtpurinausscheidung bei Zulage von RNS sprechen dafür, daß der Einfluß von Allopurinol auf Nahrungspurine größer ist als auf die endogene Purinbasen. Eine mögliche Erklärung dafür ist nach ZÖLLNER und GRÖBNER (135) die Anreicherung von Allopurinol im Dünndarmepithel mit

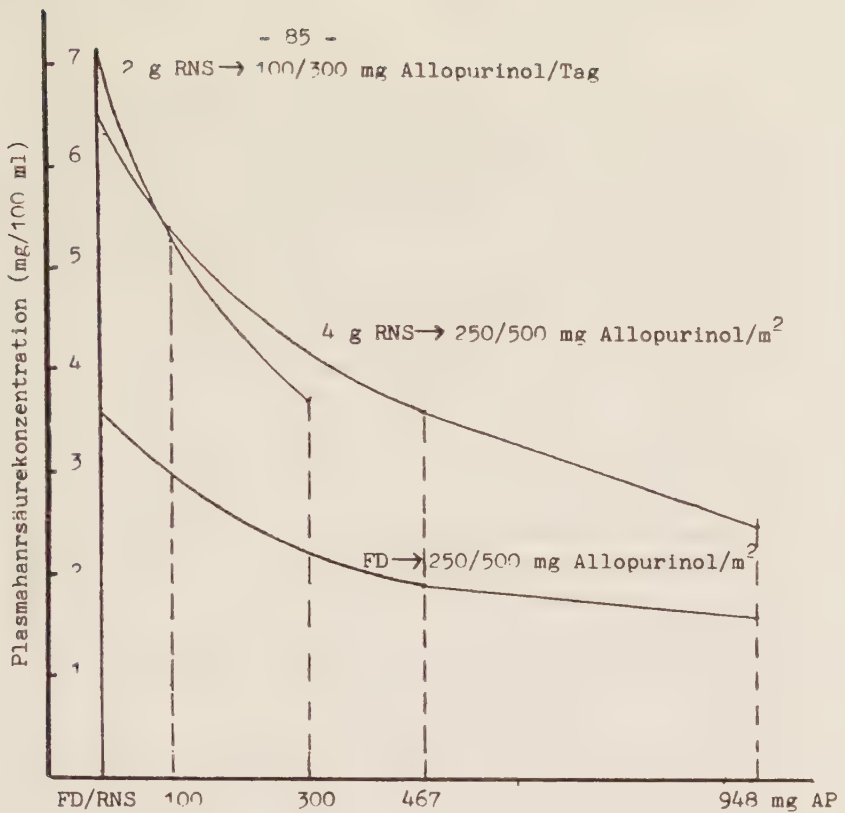


Abb. 3.3.1.11. Abfall der Plasmaharnsäure bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol (AP) und RNS im Vergleich zur alleinigen Gabe von Allopurinol nach purinfreier Formeldiät (FD). (Die Punkte entsprechen dem Mittelwert mehrerer Versuchspersonen im steady state der jeweiligen Versuchsperiode; die Ausgangswerte unter FD bzw. RNS verschiedener Gruppen von Versuchspersonen (vgl. Tab. 3.2.4.(b) wurden gemittelt). Es handelt sich um eine näherungsweise Darstellung, da Allopurinol einerseits als absolute Dosis, andererseits je nach Körperoberfläche verabreicht wurde. Die Eintragungen im Diagramm entsprechen den pro Tag verabreichten Menge an Allopurinol. So erhielten die Versuchspersonen unter 250 (500) mg Allopurinol/m² durchschnittlich 467 (948) mg Allopurinol pro Tag.

ausgesprägter Hemmung der dort reichlich vorhandenen Xanthinoxidase (120). Die enteral zugeführten Purine werden in geringem Maße zu Harnsäure abgebaut als die endogen synthetisierten. Nach GRÖBNER und ZÖLLNER (44) diffundiert vermutlich ein Teil der im Dünndarmepithel entstehenden Oxyपुरine nicht ins Interstitium oder Plasma, sondern in das Darmlumen und geht damit dem Körper verloren. Dies würde den größeren Abfall der Gesamtpurinausscheidung bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol erklären. Die Verminderung der Gesamtpurinausscheidung ist unter RNS-Zulage (2 g/Tag) bei 300 mg Allopurinol/Tag größer als bei 100 mg/Tag, nimmt aber unter höherer Allopurinoldosis (250 und 500 mg/m²), allerdings bei doppelter RNS-Zufuhr (4g/1,73 m²), nicht weiter zu. Dies läßt vermuten, daß die Hemmung der Resorption von Nahrungspurinen bereits bei Dosen von höchstens 300, möglicherweise schon bei 100 mg/Tag ihr Maximum erreicht hat.

Diese Veränderungen der Gesamtpurinausscheidung unter Allopurinol wurden unter verschiedenen Bedingungen schon vielfach beobachtet, im Einzelfall wurde eine Senkung bis zu 66 % beschrieben (53). Da bei Kindern mit Lesch-Nyhan-Syndrom trotz vollständigen Fehlens der HPRT keine Verminderung der Gesamtpurinausscheidung unter Allopurinol gefunden wurde (4), gleichzeitig aber in vivo das aus Allopurinol mit Hilfe der HPRT entstehende Allopurinolribotid das Schlüsselenzym der Purinbiosynthese, die Glutamin-PRPP-Amidotransferase, hemmt (76), wurde geschlossen (20,30,76), daß die Verminderung der Gesamtpurinausscheidung unter Allopurinol durch eine Hemmung der Purinbiosynthese zustande kommt.

Die Arbeit von GRÖBNER und ZÖLLNER (44) zeigt dagegen, daß diesem sogenannten "Purindefizit" verschiedene Mechanismen zugrunde liegen dürften, nämlich erstens die Hemmung der Purinbiosynthese durch Allopurinolribonukleotid, vermehrte Synthese von natürlichen Purinnukleotiden durch die HPRT aus Hypoxanthin und Guanin sowie den durch beide Reaktionen bedingten vermehrten Verbrauch von PRPP, das damit in geringerer Konzentration zur Biosynthese zur Verfügung steht. In Übereinstimmung damit wurde eine Verminderung der erythrozytären PRPP-Konzentration unter Allopurinolbehandlung beschrieben (30). Zweitens ist das Ausmaß der Verminderung der Gesamtpurinausscheidung von der Zufuhr von Nahrungspurinen abhängig. Dies konnte auch anhand unserer Versuchspersonen gezeigt werden (vgl. Abb. 3.2.4.(c)).

Aus diesen in vivo ermittelten Ergebnissen läßt sich ebenso wie aus Tierversuchen (101,102) schließen, daß Allopurinol die Resorption von oral zugeführten Purinen hemmt.

Während bei gleichzeitiger Verabreichung von 2 g RNS und 100/300 mg Allopurinol/Tag ein - wenn auch geringer - dosisabhängiger Abfall der Gesamtpurinausscheidung feststellbar war (vgl. Abb. 3.2.4.(b)), besteht unter höherer Allopurinoldosis (250 und 500 mg/m²) und Zulage von 4 g RNS/1,73 m² kein Zusammenhang zwischen Abfall der Gesamtpurinausscheidung und Höhe der Allopurinoldosis.

Eine mögliche Erklärung ist die sehr viel höhere Affinität von Hypoxanthin und Guanin zur HPRT als diejenige von Allopurinol. Die vermehrte Konzentration von Hypoxanthin unter Allopurinolbehandlung könnte bei entsprechend hoher Allopurinoldosis dazu führen, daß keine zusätzlichen Allopurinolnukleotide mehr gebildet werden können. Dies würde aber bedeuten, daß die Erhöhung der Allopurinoldosis (zumindest in dem von uns untersuchten Bereich von 100 mg Allopurinol aufwärts) zu keiner weiteren Hemmung der Purinbiosynthese durch Allopurinolnukleotide führt (vgl. 2.4.1.). Als weitere Erklärungsmöglichkeit könnte man sich vorstellen, daß für Allopurinol ein Transportmaximum über die Zellmembranen besteht, bei dessen Erreichen die hemmende Wirkung von Allopurinol auf die Purinbiosynthese nicht mehr gesteigert werden kann.

3.3.1.12. Wirkung von Benzbromaron auf die Plasmaharnsäure und renale Harnsäureausscheidung

Die Zufuhr von 20 mg Benzbromaron führt im Anschluß an eine Vorperiode von 2 g RNS zu einem Abfall der Plasmaharnsäure von 6,5 auf 4,3 mg/100 ml (steady state). Demgegenüber steigt die renale Harnsäureausscheidung nur um durchschnittlich 5 mg an und erklärt damit nicht die Senkung der Plasmaharnsäure um 2,2 mg (vgl. Abb. 3.2.4.(b)). Jedoch ist bekannt, daß die Harnsäureausscheidung unter Benzbromaron wie unter jeder urikosurischen Therapie in den ersten Tagen ihr Maximum erreicht, um danach wieder abzufallen (80). Die täglichen Veränderungen der Plasmaharnsäurekonzentration und renalen Harnsäureausscheidung unter Benzbromaron sind in Tab. 3.3.1.12. dargestellt.

Die Werte der Tab. 3.3.1.12. zeigen, daß der Abfall der Plasmaharnsäure vor allem auf den Anstieg der renalen Harnsäureaus-

Tab. 3.3.1.12. Verhalten von Plasmaharnsäure und renaler Harnsäureausscheidung (Mittelwerte und Standardabweichung) bei Zufuhr von 20 mg Benzbromaron und 2 g RNS.

		steady state unter Formel- diät + 2 g RNS								Formeldiät + 2 g RNS + 20 mg Benzbromaron pro Tag	
Tag		0	1	2	3	4	5	6	7	steady state (Tag 6/7)	
Plasmaharn- säure (mg/100 ml)	$\bar{x}$	6,5	5,4		4,6		4,3	4,3	4,3	4,3	
	SD	1,2	1,4		1,3,		1,4	1,3	1,3	1,2	
renale Harn- säureaus- scheidung (mg/Tag)	$\bar{x}$	632	720	722	703	635	646	641	632	637	
	SD	129	124	126	105	116	100	156	189	166	

scheidung in den ersten drei Tagen der Benzbromaronzufuhr zurückzuführen ist.

Bei kombinierter Gabe von 20 mg Benzbromaron und 100 mg Allopurinol sinkt die Plasmaharnsäure um 3,0 gegenüber 1,6 mg/100 ml unter Monotherapie mit 100 mg Allopurinol. Während die renale Harnsäureausscheidung ebenso wie die Gesamtpurinausscheidung unter Kombinationstherapie gegenüber alleiniger Gabe von Allopurinol ansteigt, ändert sich die Oxypurinausscheidung mit Werten von 113 mg (100 mg Allopurinol) und 114 mg (20 mg Benzbromaron + 100 mg Allopurinol) nicht. Die Beobachtung von GREILING (37), der in seinen Untersuchungen ein Absinken der Oxypurine unter einer Therapie mit Benzofuranen feststellte, konnte bei unseren Versuchspersonen nicht festgestellt werden.

3.3.1.13. Einfluß von Normalkost, Formeldiät und RNS-Zulage auf die Oxypurinausscheidung

Die Hemmung der Xanthinoxydase durch Allopurinol mit entsprechendem Anstieg der Oxypurinausscheidung wurde bereits beschrieben. Betrachtet man das Verhalten der Oxypurine unter Normalkost, Formeldiät und RNS-Zulage (Abb. 3.2.4.(c), so zeigt sich, daß sich die Oxypurinausscheidung im steady state der jeweiligen Versuchsperiode mit 29 mg (Formeldiät) und 31 mg (Normalkost; Formeldiät + 4 g RNS) nicht ändert. Eine Änderung der Oxypurinausscheidung setzt somit eine Hemmung der Xanthinoxydase durch Arzneimittel voraus. Nahrungspurine und RNS-Zufuhr unter experimentellen Bedingungen führen im untersuchten Dosisbereich nicht zu einer kompetitiven Hemmung der Xanthinoxydase.

3.3.1.14. Einfluß von Ribonukleinsäure und Allopurinol auf die renale und enterale Harnsäureausscheidung

Wird im Anschluß an eine frei gewählte Kost purinfreie Formeldiät verabreicht, so sinken sowohl der Plasmaharnsäurespiegel als auch die renale Harnsäureausscheidung ab. Dabei ändert sich beim Gesunden auch das Verhältnis von Renaler Harnsäureausscheidung zu Plasmakonzentration, die renale Harnsäure-Clearance. Werden in einem Diagramm Plasmakonzentration und renale Ausscheidung der Harnsäure gegeneinander aufgetragen (Abb. 3.3.1.14. (a)), so liegen sämtliche Wertepaare, denen eine gleiche renale Clearance zugrunde liegt, auf einer Geraden durch den Nullpunkt. Liegt der Quotient näher bei der Abszisse (a) oder bei der Ordinate (b), so liegt eine höhere bzw. niedrigere Clearance im Vergleich zur Basislinie vor.

Wir haben anhand der Ergebnisse der Tab. 3.2.4.(b) untersucht, welchen Einfluß harnsäuresenkende Medikamente auf die renale Harnsäureclearance haben. Beim Wechsel von Normalkost zu Formeldiät sinkt, wie zu erwarten war, bei den gesunden Versuchspersonen die renale Clearance ab. Werden Plasmaharnsäurekonzentration und renale Harnsäureausscheidung durch Allopurinol weiter gesenkt, so ist eine weitere Abnahme der renalen Clearance zu erwarten. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Clearance

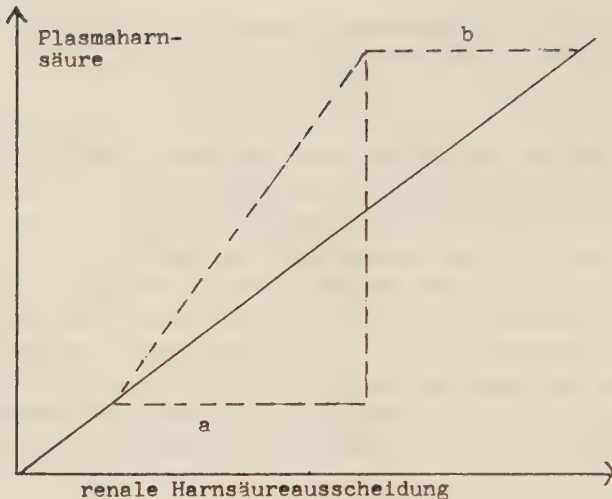


Abb. 3.3.1.14.(a) Schematische Darstellung der Harnsäureclearance. Alle Wertepaare auf der Geraden durch den Nullpunkt stellen eine gleiche Harnsäureclearance dar, Abweichungen zur Abszisse oder Ordinate hin sprechen für eine höhere bzw. niedrigere Harnsäureclearance im Vergleich zur Basislinie.

steigt unter Allopurinol wieder an, sie liegt jedoch deutlich unter den Werten bei frei gewählter Kost. Die aus Plasmakonzentration und renaler Ausscheidung im 24-h-Urin berechneten Clearancewerte der Harnsäure sind in Tab. 3.3.1.14 und in Abb. 3.3.1.14(b) dargestellt.

Der Wiederanstieg der renalen Harnsäureclearance bei weiterem Abfall der Plasmakonzentration und der renalen Ausscheidung während Allopurinolbehandlung könnte folgendermaßen zustandekommen: Allopurinol führt aufgrund der Hemmung der Orotidyldecarboxylase (ODC) zu einer vermehrten Ausscheidung von Orotsäure und Orotidin (siehe Abschnitt 2.4.1.1.). Orotsäure hat urikosurische Wirkung (59). Es ist deshalb anzunehmen, daß der Wiederanstieg der renalen Harnsäureclearance bei weiterem Absinken der Plasmakonzentration auf dieser Orotazidurie beruht. Allopurinol besitzt demnach neben seiner hemmenden Wirkung auf die Xanthinoxidase eine "intrinsische" urikosmische Wirkung.

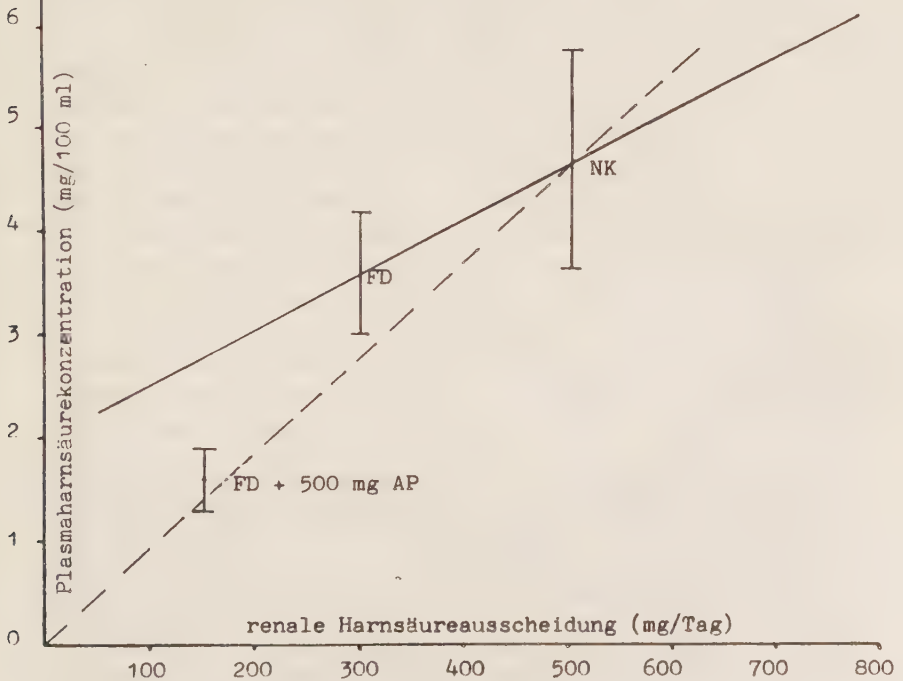
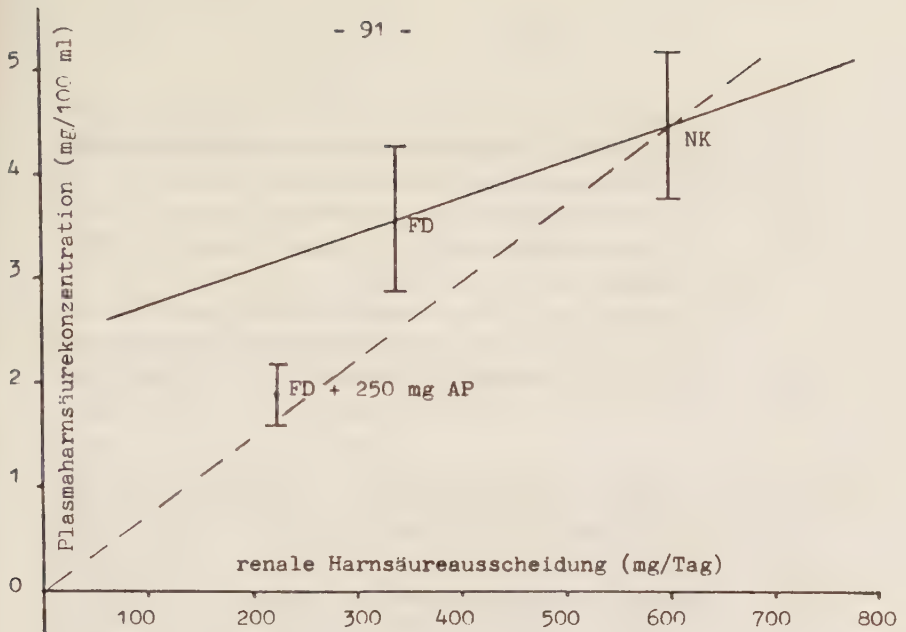


Abb. 3.3.1.14.(b) Beziehung zwischen Plasmaharnsäure und renaler Harnsäureausscheidung unter Normalkost (NK), Formeldiät (FD)

sowie Formeldiät und Allopurinol (AP). Die durchschnittliche Plasmaharnsäurekonzentration (mit Standardabweichung des Mittelwertes) und renale Harnsäureausscheidung im steady state der jeweiligen Versuchsperiode sind gegeneinander aufgetragen.

Oben: Ergebnisse der Gruppe (n = 8), die 250 mg Allopurinol pro m² Körperoberfläche erhielt.
 Unten: Ergebnisse der Gruppe (n = 8), die 500 mg Allopurinol/m² Körperoberfläche erhielt.

Tab. 3.3.1.14. Mittlere Plasmaharnsäurekonzentration und renale Harnsäureclearance (mg/100 ml bzw. ml/min) der Versuchspersonen aus Abb. 3.3.1.14.(b) unter Normalkost, Formeldiät sowie Formeldiät plus Allopurinol. Die beiden Gruppen von Versuchspersonen sind nicht identisch. (Pl: Plasmaharnsäurekonzentration; Cl: renale Harnsäureclearance).

	Normalkost		Formeldiät		Formeldiät + Allopurinol	
	Pl	Cl	Pl	Cl	Pl	Cl
250 mg Allopurinol pro m ² (n = 8)	$\bar{x}$: 4,45	9,4	3,6	6,6	1,9	8,2
500 mg Allopurinol pro m ² (n = 8)	$\bar{x}$: 4,7	7,5	3,6	5,9	1,6	6,6

Wird zusätzlich zur Formeldiät RNS gegeben, so ist eine höhere Clearance zu erwarten, bei 4 g RNS auch eine höhere als die unter Normalkost. Die Ergebnisse sind hier, allerdings bei nur vier Versuchspersonen, nicht einheitlich. Die durchschnittliche Clearance der Gruppe, die 250 mg Allopurinol/m² erhielt, lag unter Formeldiät und RNS sogar niedriger als unter Formeldiät allein (vgl. Abb. 3.3.1.14.(c)). Wird Allopurinol zusammen mit

Formeldiät und RNS verabreicht, so kommt es in dieser Gruppe nicht zu einem Anstieg der Clearance; diese entspricht ungefähr derjenigen unter Formeldiät allein. GRÖBNER und ZÖLLNER (136) konnten zeigen, daß die orale Zufuhr von Purinen die durch Allopurinol induzierte Orotazidurie vermindert. Damit fällt auch die urikosurische Wirkung dieser Substanzen weg, die renale Harnsäureclearance steigt im Vergleich zu den Werten unter Formeldiät allein nicht an. Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Formeldiät findet sich wie bei den Versuchspersonen der Abb. 3.3.1.14.(b) der zu erwartende Wiederanstieg der Clearance.

Die 4 Versuchspersonen, die 500 mg Allopurinol zusätzlich zur Formeldiät allein bzw. zu Formeldiät und RNS erhielten, zeigen unter Zulage von 4 Gramm RNS einen Clearanceanstieg im Vergleich zur Normalkost. Legt man eine lineare dosisabhängige Änderung der Clearance bei Zulage von RNS zugrunde, so kann man aus den Werten der Abb. 3.3.1.14.(c) (unten) schließen, daß die Normalkost dieser Versuchspersonen resorbierbare Purine enthielt, die durchschnittlich ungefähr 1,5 g RNS/Tag entsprechen. Die Clearancewerte unter Allopurinol (mit und ohne RNS-Zulage) unterschieden sich nicht wesentlich.

Geht man davon aus, daß nur die renale Harnsäureclearance auf Änderungen der Harnsäureplasmakonzentration reagiert, die enterale Harnsäureausscheidung dagegen passiv den Schwankungen der Plasmakonzentration folgt (die enterale Clearance sich also nicht ändert), so müssen Änderungen der renalen Harnsäureclearance zu einer Änderung der fraktionellen Harnsäureausscheidung über Nieren und Darm führen. Entsprechend wurde in Einzelfällen bei Untersuchungen mittels der Isotopenverdünnungstechnik nach BENEDICT et al. (6) eine Abnahme der fraktionellen renalen Ausscheidung bei Männern und eine Zunahme bei Frauen unter oraler Purinzufuhr beobachtet (72). Die Ergebnisse von BOWERING et al. (13) stimmen damit jedoch nicht überein. Nachdem die Harnsäure den Gastrointestinaltrakt vermutlich ebenfalls durch aktive Sekretion erreicht (133), ist eine Steigerung auch der enteralen Clearance bei steigendem Plasmaspiegel möglich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die von BOWERING et al. (13) und von LÖFFLER et al. (72) beobachteten Veränderungen der fraktionellen renalen und enteralen Harnsäureausschei-

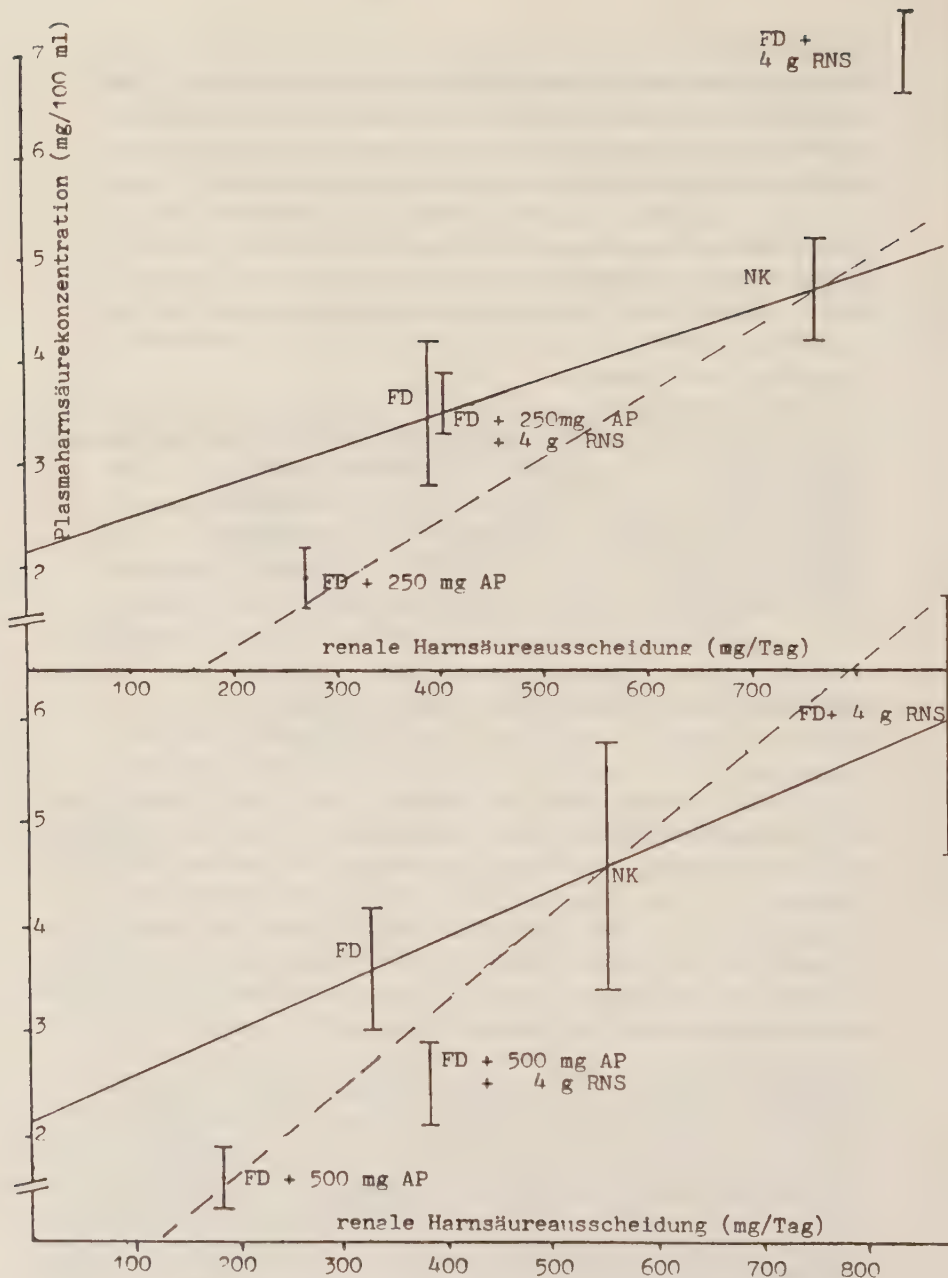


Abb. 3.3.1.14.(c) Beziehung zwischen Plasmaharnsäure und Harnsäureausscheidung im Urin unter Normalkost (NK), Formeldiät (FD) sowie zusätzlicher oraler Gabe von

Allopurinol, RNS bzw. Allopurinol und RNS. Die durchschnittliche Plasmaharnsäurekonzentration (mit Standardabweichung des Mittelwertes) und renale Harnsäureausscheidung im steady state der einzelnen Versuchsperioden sind gegeneinander aufgetragen.

Oben: Zulage von 250 mg Allopurinol/m²/Tag nach purinfreier Formeldiät allein bzw. gleichzeitiger Gabe von 4 g RNS/1,73 m²/Tag (n = 4).

Unten: Zulage von 500 mg Allopurinol/m²/Tag nach purinfreier Formeldiät allein bzw. zusätzlicher Gabe von 4 g RNS/1,73 m²/Tag (n = 4).

dung unter Purinbelastung lediglich durch interindividuelle Schwankungen zustande kommen.

3.3.2. Untersuchungen von Harnsäurepool und Harnsäureumsatz

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 3.2.5. zusammengefaßt. Während bei allen Versuchspersonen Harnsäurepool und -umsatz mit Hilfe der Isotopenverdünnungsmethode bestimmt wurden, lagen über die Größe von Plasmaharnsäurekonzentration, renaler Harnsäureausscheidung, Körpergewicht der Versuchspersonen sowie Menge der injizierten Harnsäure nur bei einem Teil der Versuchspersonen Angaben vor. Daraus ergab sich bei den einzelnen Berechnungen eine wechselnde Zahl von Versuchspersonen bzw. Patienten.

3.3.2.1. Methodische Überlegungen: Einfluß der injizierten Harnsäuremengen auf die Größe von Harnsäurepool und Harnsäureumsatz

Bei der Isotopenverdünnungsmethode zur Bestimmung von Harnsäureumsatz und Poolgröße (vgl. Abschnitt 3.1.6.1.) wurde den Versuchspersonen zum einen ^{15}N -markierte Harnsäure, zum anderen ^{14}C -markierte Harnsäure injiziert. Es stellt sich die Frage, ob beide Methoden miteinander vergleichbar sind, da ^{14}C -Isotope nur in sehr geringen 'tracer'-Dosen, die ^{15}N -Isotope jedoch bei den ausgewerteten Untersuchungen in Mengen bis zu 200 mg verabreicht wurden.

Bei Versuchsbeginn wird der Harnsäurepool A um die injizierte Harnsäuremenge a vergrößert, im weiteren Verlauf wird zusätzlich zu den umgesetzten Mengen $A \times k$ die Menge a ausgeschieden. ZÖLLNER (133) hat darauf hingewiesen, daß sich daraus für k ein zu hoher Wert ergibt, die umgesetzte Menge $A \times k$ deshalb zu groß berechnet und als Folge der fälschlich zu hohen Umsatzrate k bei Untersuchungen nach BENEDICT et al. (6) die fraktionale renale Harnsäureausscheidung unterschätzt wird. Bei einem angenommenen Harnsäurepool A von 1000 mg und einer Umsatzrate k von 0,5/Tag werden täglich 500 mg Harnsäure umgesetzt. Durch Injektion von 200 mg markierter Harnsäure vergrößert sich der Harnsäurepool A um a auf 1200 mg, während der tägliche Harnsäureumsatz $(A + a) \times k$ unter den gleichen Voraussetzungen ($k = 0,5$) auf 600 mg ansteigt. Bezogen auf den tatsächlichen Harnsäurepool vor Injektion von Isotopenharnsäure ($A = 1000$ mg) steigt damit die Umsatzrate von 0,5 auf 0,6 pro Tag an. Setzt man die direkt bestimmte renale Harnsäureausscheidung von beispielsweise 400 mg in Beziehung zum Umsatz $A \times k$ aus Isotopenuntersuchungen, so ergibt sich ein Abfall der fraktionellen renalen Harnsäureausscheidung von 80 % (vor Injektion markierter Harnsäure, 400/500 mg) auf 66,7 % (nach Injektion markierter Harnsäure, 400/600 mg).

Bei 26 der 44 gesunden Männer und Frauen aus Tab. 3.2.5. war die Größe der injizierten Harnsäuremenge bekannt. Der Zusammenhang zwischen injizierter Harnsäuremenge und der dazugehörigen Umsatz-

rate dieser Personen ist in Abb. 3.3.2.1. dargestellt. Unter Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % steigt die Umsatzrate k mit zunehmender Größe der injizierten Harnsäuremenge signifikant an. Bei einer durchschnittlichen Injektion von ungefähr 80 mg ^{15}N -Harnsäure wird k um 0,02 pro Tag erhöht. Dieser Mehrbetrag ist so gering, daß trotz dieses signifikanten Unterschiedes die ^{14}C - und ^{15}N -Versuche nicht getrennt ausgewertet wurden.

3.3.2.2. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung des Harnsäurepools

Wie bereits erwähnt, läßt sich die Poolgröße nach der Methode von ZÖLLNER (133) sowie der von BENEDICT et al. (6) eingeführten Isotopenverdünnungsmethode berechnen. Tab. 3.3.2.2. zeigt den mittleren Harnsäurepool von 21 Gesunden und 14 Gichtpatienten, bei denen die zur Berechnung des Harnsäurepools nach ZÖLLNER erforderlichen Werte bekannt waren (vgl. 3.1.6.1.).

Tab. 3.3.2.2. Größe des Harnsäurepools von Gesunden und Gichtpatienten berechnet nach ZÖLLNER im Vergleich zur Isotopenverdünnungsmethode.

	gesunde Männer	Gichtpatienten
Pool nach ZÖLLNER (mg)	844 $\pm$ 201	1706 $\pm$ 494
"Isotopenpool" (mg)	1032 $\pm$ 291	2209 $\pm$ 945

ZÖLLNER bezeichnet die mit Hilfe seiner Formel berechneten Werte als Mindestpool. Die Werte liegen in Übereinstimmung damit um 18 % (Gesunde) bzw. 23 % (Gichtpatienten) niedriger als die entsprechenden Werte aus Isotopenversuchen.

Die größere Differenz bei Gichtpatienten ist dadurch zu erklären, daß Harnsäureablagerungen im Gewebe (Tophi) bei der Berechnung nach ZÖLLNER nicht erfaßt werden. So betrug bei einem Patienten mit exzessiv vergrößertem Harnsäurepool (18450 mg) der Unterschied zwischen Poolgröße nach ZÖLLNER und Isotopenpool 16621 mg. Dieser Patient wurde bei der Zusammenstellung der Tabelle nicht berücksichtigt.

3.3.2.3. Einfluß von Körpergewicht und Harnsäurepool auf den Plasmaharnsäurespiegel bei gesunden Versuchspersonen.

Da der Verteilungsraum der Harnsäure unter physiologischen Bedingungen konstant ist, ist die Gesamtmenge der im Körper vorhandenen Harnsäure (Harnsäurepool) der Plasmaharnsäurekonzentration proportional (95). Die Plasmaharnsäurekonzentration ist deshalb der wichtigste klinische Parameter bei Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels.

Wird der Harnsäurepool bei vermehrter Purinzufuhr mit der Nahrung oder infolge einer renalen Ausscheidungsstörung vergrößert, so kommt dies in einem erhöhten Plasmaharnsäurespiegel zum Ausdruck. Normalgewichtige gesunde Personen zeigen ebenfalls einen mit dem Körpergewicht variierenden Harnsäurepool. Bei Gesunden steigt jedoch mit dem Harnsäurepool auch die renale Harnsäureclearance an. Dies trägt zu einer Konstanthaltung der Plasmaharnsäure bei.

Bei 33 gesunden Versuchspersonen (28 Männer, 5 Frauen; vgl. Tab. 3.2.5.), bei denen mittels Isotopenverdünnung der Harnsäurepool bestimmt wurde, wurde die Plasmaharnsäurekonzentration in der Literatur mitgeteilt. Um für die Beziehung der Plasmaharnsäure sowohl zum Körpergewicht als auch zum Harnsäurepool die gleichen Voraussetzungen zu schaffen, erfolgten die Berechnungen jedoch nur anhand der 19 männlichen Versuchspersonen, bei denen das Körpergewicht in der Literatur angegeben war. Zwei gesunde Frauen, bei denen ebenfalls Plasmaharnsäure und Körpergewicht bekannt waren, wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt, um eine Vergleichbarkeit zwischen den ausschließlich männlichen Gichtpatienten und den gesunden männlichen Versuchspersonen herzustellen. (Den Berechnungen in Abschnitt 3.3.2.5. liegt dasselbe Kollektiv von 19 Versuchspersonen zugrunde).

Während die Plasmaharnsäurekonzentration dieser Versuchspersonen mit zunehmendem Harnsäurepool signifikant ansteigt (vgl. Abb. 3.3.2.3.; $p < 0,01$), besteht zwischen Plasmaharnsäure und Körpergewicht kein Zusammenhang. Ein Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration mit dem Harnsäurepool ist demnach bei gesunden, purinarm ernährten Versuchspersonen nur im Bereich

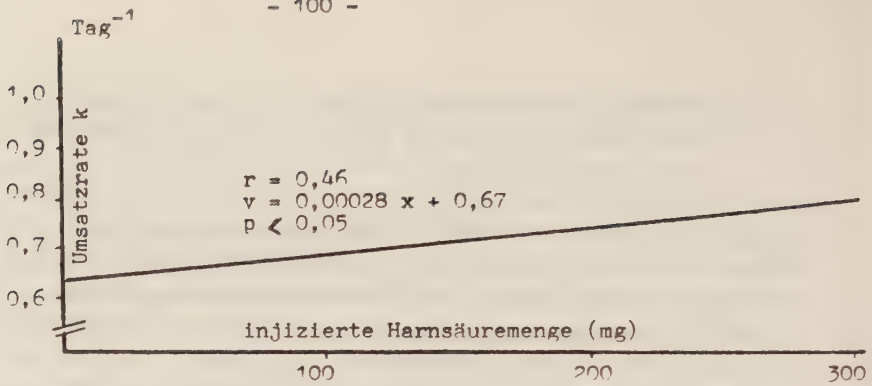


Abb. 3.3.2.1. Lineare Regression zwischen injizierter Harnsäuremenge und Umsatzrate k (n = 26).

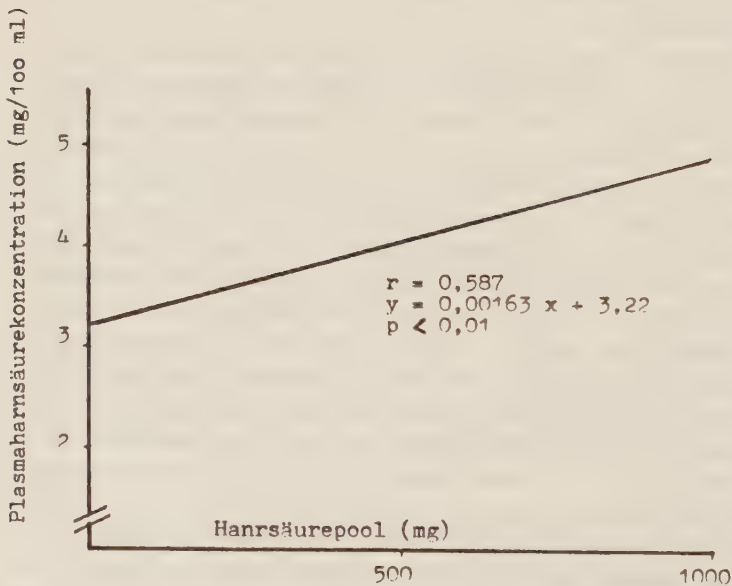


Abb. 3.3.2.3. Lineare Regression zwischen Harnsäurepool A und Plasmaharnsäurekonzentration gesunder Personen (n = 19).

oberhalb des Normalgewichts entsprechend einem Anstieg der Plasmaharnsäure mit zunehmender Körperfülle (vgl. Abschnitt 3.3.1.4.) zu erwarten. Leider lassen die Angaben zu den Versuchspersonen keine Rückschlüsse auf Über- bzw. Normalgewichtigkeit zu.

3.3.2.4. Geschlechtsunterschied von Poolgröße und Plasmaharnsäurekonzentration

Nach Untersuchungen von SCOTT und Mitarbeitern (95) besteht zwischen Poolgröße und Plasmaharnsäurekonzentration ein linearer Zusammenhang. Entsprechend der niedrigen Plasmaharnsäurekonzentration haben Frauen vor der Menopause einen kleineren Harnsäurepool als Männer. Tab. 3.2.5. zeigt die mit der Isotopenverdünnungsmethode gewonnenen Werte von sechs gesunden Frauen und 38 gesunden Männern. Demnach ist der Harnsäurepool bei Frauen etwa halb so groß wie der der Männer. Durch Standardisierung des Harnsäurepools nach Körpergewicht läßt sich der geschlechtsspezifische Unterschied zwar verringern, jedoch ist der Harnsäurepool der Frauen immer noch ein Drittel niedriger als der der Männer. Dieser Unterschied entspricht somit dem unter purinfreier Diät gefundenen Geschlechtsunterschied der Plasmaharnsäurekonzentration bei unseren Versuchspersonen (vgl. Tab. 3.3.1.2.).

3.3.2.5. Zusammenhang zwischen Harnsäurepool, Harnsäureumsatz, Plasmaharnsäure und Körpergewicht bei gesunden Versuchspersonen

Harnsäure entsteht durch Oxydation von Purinen. Sie hat jedoch im Körper zwei verschiedene Vorläufer, die Nahrungspurine einerseits, die körpereigene Purinsynthese andererseits. Die körpereigene Bildung wird durch den Zellumsatz bestimmt und nimmt somit bei Normalgewichtigen mit steigendem Körpergewicht zu. Abb. 3.3.2.5. zeigt eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zwischen Körpergewicht und Poolgröße von 19 gesunden Männern, deren Körpergewicht in der Literatur angegeben war (vgl. Abschnitt 3.3.2.3.).

Zwischen Körpergewicht und Umsatzrate fanden wir dagegen bei diesen Personen keinen signifikanten Zusammenhang. Dies ist zu erwarten, wenn man davon ausgeht, daß bei konstantem Plasmaspiegel bei Normalgewichtigen Harnsäurepool und renale Harnsäureausscheidung mit dem Körpergewicht zunehmen. Der Quotient aus Ausscheidung und Pool, der Umsatz, bleibt somit annähernd konstant, da bei gleichbleibendem Plasmaspiegel auch die Clearance pro Körpermasse gleichbleibt. Die Umsatzrate k stellt somit ein von der Körpermasse unabhängiges Maß für die Gesamtkörperclearance der Harnsäure dar, während die renale Harnsäureclearance mit der Körpermasse ansteigt und damit den Harnsäureplasmaspiegel konstant hält. Diese Überlegungen werden gestützt durch die Tatsache, daß bei den untersuchten Personen unter purinfreier Formeldiät ebenso kein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Plasmakonzentration der Harnsäure nachzuweisen war (vgl. Abschnitt 3.3.1.4.).

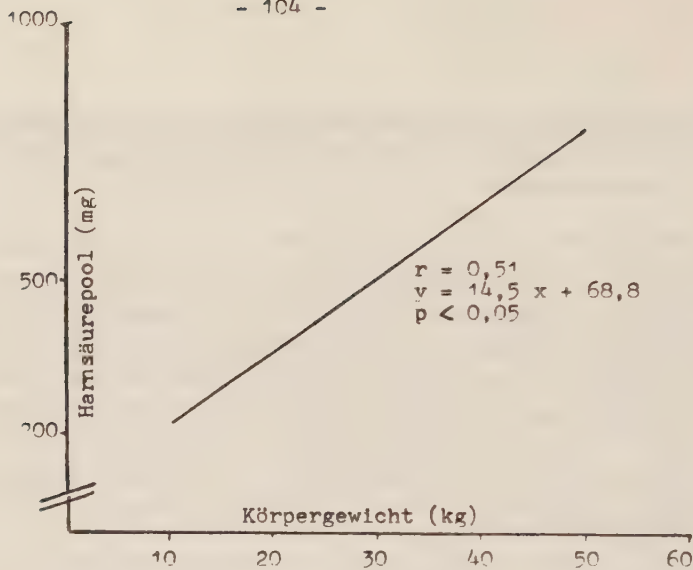


Abb. 3.3.2.5. Lineare Regression zwischen Harnsäurepool A und Körpergewicht gesunder Versuchspersonen (n = 19).

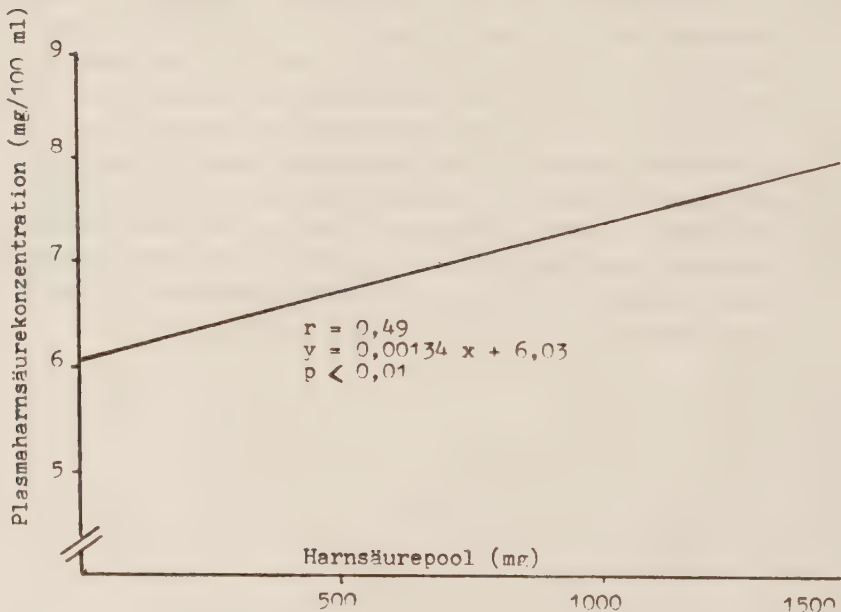


Abb. 3.3.2.7. Lineare Regression zwischen Harnsäurepool A und Plasmaharnsäurekonzentration bei Gichtpatienten (n = 33).

3.3.2.6. Harnsäureumsatz und renale Harnsäureausscheidung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Auf die urikosurische Wirkung der Östrogene wurde bereits mehrfach hingewiesen. Der schnellere Harnsäureumsatz bzw. die niedrigere Plasmaharnsäurekonzentration der Frauen kann damit erklärt werden. Ein urikosurischer Einfluß ist aber auch gleichbedeutend mit einer Änderung des Verhältnisses von renaler und enteraler Harnsäureausscheidung (gemessen in Prozent des Umsatzes), d.h. einer Verschiebung zugunsten der renalen Ausscheidung. Die in Tab. 3.2.5. zusammengefaßten Ergebnisse zeigen jedoch bei einer deutlich erhöhten Umsatzrate k der Frauen (25 % höher als bei den Männern) einen gegenüber den Männern nur um 6 % höheren renal ausgeschiedenen Teil des Umsatzes. Dieser Sachverhalt läßt sich statistisch mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben untermauern. Er zeigt einen hochsignifikanten Unterschied der Umsatzrate k von Männern ($n = 38$) und Frauen ($n = 6$, $p < 0,002$), jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des renal ausgeschiedenen Teils des Umsatzes. Dies würde bedeuten, daß der Mechanismus, der zu einer niedrigeren Plasmaharnsäurekonzentration der Frau führt, die Harnsäureausscheidung über Nieren und Darm in gleicher Weise beeinflusst, daß also die Östrogene die Ausscheidung der Harnsäure überall dort beeinflussen, wo diese sezerniert wird. Ist dies der Fall, so darf mit zunehmender renaler Harnsäureclearance ("urikosurischer" Effekt) der prozentuale Anteil der renalen Harnsäureausscheidung an der Gesamtausscheidung (Prozent von $A \times k$) nicht ansteigen. Unter Annahme einer linearen Regression besteht bei den 6 gesunden Frauen keine signifikante Korrelation zwischen direkt bestimmter renaler Harnsäureausscheidung und deren prozentualem Anteil am täglichen Harnsäureumsatz (Bestimmung mit Hilfe der Isotopenverdünnungsmethode) ($r = 0,66$; $p > 0,05$). Es handelt sich demnach im strengen Sinne nicht um einen urikosurischen, d.h. lediglich die renale Harnsäureausscheidung betreffenden Effekt.

3.3.2.7. Verhalten von Harnsäurepool und Harnsäureumsatz bei Gichtpatienten

Die primäre Gicht entsteht in der Mehrzahl der Fälle durch eine Ausscheidungsstörung für Harnsäure, selten durch endogene Harn-

säureüberproduktion. Das untersuchte Patientengut betrifft ausschließlich Personen mit renaler Ausscheidungsstörung. Entsprechend der verminderten renalen Harnsäureclearance wird trotz purinarmer Diät Harnsäure im Körper retiniert, was zu einem Anstieg sowohl der Plasmaharnsäure als auch des Harnsäurepools führt. Diese beiden Größen weisen bei den Gichtpatienten ($n = 33$) ebenso wie bei den Normalpersonen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 % eine signifikante positive Korrelation auf (vgl. Abb. 3.3.2.5. und 3.3.2.7.). Verglichen mit den Werten unserer gesunden männlichen Versuchspersonen (vgl. Tab. 3.2.5.) steigt die Plasmaharnsäurekonzentration um 4 mg/100 ml (82 %), die Poolgröße um 1113 mg (100 %) an. Ein unterschiedlicher Anstieg von Plasmakonzentration und Pool war zu erwarten, da ein Teil des Pools in Form von Tophi abgelagert wird.

Entsprechend einem schnelleren Harnsäureumsatz bei Frauen durch die "urikosurische" Wirkung der Östrogene muß demnach eine renale Ausscheidungsstörung bei Gichtpatienten einen verlangsamten Harnsäureumsatz bewirken. Gleichzeitig bedingt der renale Defekt eine prozentuale Abnahme der renalen bei Zunahme der enteralen Harnsäureausscheidung, wenn der Defekt lediglich die Nieren betrifft. Diese Aussagen werden durch die Auswertungen der in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse bestätigt (siehe Tab. 3.2.5.). Demnach ist die mittlere Umsatzrate bei Gichtpatienten mit 0,46 wesentlich niedriger als bei gesunden Männern (0,64) $p < 0,0001$), gleichzeitig sinkt die fraktionelle renale Harnsäureausscheidung von 65 auf 54 Prozent ab ($p < 0,01$). Der Abfall der fraktionellen renalen Harnsäureausscheidung bei Gichtpatienten spricht gegen einen von ZÖLLNER (133) angenommenen generalisierten Sekretionsdefekt bei familiärer Hyperurikämie und Gicht.

3.3.2.8. Zusammenhang von Gicht und Körpergewicht

Eine Häufung der Fettsucht bei Gichtpatienten wurde in den letzten 40 Jahren von vielen Autoren beobachtet (15,35,78), andere Autoren haben eine solche Häufung nicht gesehen (33,37,116). Eine kausale Beziehung zwischen Fettsucht und Gicht

konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Angesichts des hohen Prozentsatzes von Übergewichtigen in unserer Bevölkerung könnte man sich auf den Standpunkt stellen, daß hier zwei häufige Krankheiten häufig aufeinandertreffen.

Bei 14 Gichtpatienten der Tab. 3.2.5. war neben der Plasmaharnsäurekonzentration auch das Körpergewicht bekannt. Im Gegensatz zu den gesunden Versuchspersonen fanden wir bei diesen Gichtpatienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Plasmaharnsäure und Harnsäurepool, am ehesten wohl deshalb, weil unterschiedliche Mengen Harnsäure in Tophi abgelagert werden. Die Beziehung der Plasmaharnsäure zum Körpergewicht war - wie bei den Gesunden - ebenfalls nicht signifikant, was bei einer isolierten Störung des Harnsäurestoffwechsels auch nicht zu erwarten war.

Die Tatsache, daß trotz purinarmer Diät die mittlere Plasmaharnsäurekonzentration der Gichtpatienten nicht unter einen Wert von 8,9 mg pro 100 ml zu senken war, läßt darauf schließen, daß die Diät nicht den Anforderungen einer purinarmen Diät entsprach und/oder aus Tophi ausgeschwemmte Harnsäure unter purinarmer Diät den Plasmaspiegel nicht absinken ließ.

Teil B: Experimentelle Untersuchungen

3.4. Einfluß von oral verabreichter Asparaginsäure auf Parameter des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels

Die Asparaginsäure ist der einzige Lieferant sowohl von Purin-Stickstoff als auch von Pyrimidin-Stickstoff bei der Biosynthese dieser Verbindungen. In einem Ernährungsversuch sollte festgestellt werden, ob eine große Einzeldosis von Asparaginsäure, äquimolar derjenigen, die im Falle des Glyzins für Isotopeneinbaustudien benutzt wird, oder chronische Verabreichung die Ausscheidung von Harnsäure und β -Aminosäuren im Urin ändert. Zur Bestimmung der β -Aminosäuren mußte die Methode aufgebaut werden.

Der Stickstoff der Asparaginsäure wird bei der Biosynthese des Purinrings als N_1 eingebaut. Überschüssige Purinbasen werden über das Zwischenprodukt Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure oxidiert, die beim Menschen unverändert im Urin ausgeschieden wird. Die Biosynthese des Pyrimidinrings nimmt ihren Ausgang von Carbamylphosphat und von Asparaginsäure. Durch Ringschluß entsteht über das Zwischenprodukt Dihydro-Orotsäure die Muttersubstanz der Pyrimidinnukleotide, die Orotsäure (vgl. Abb. 2.4.1.1.). Nach der Synthese von Orotidin-monophosphat aus Orotsäure und PRPP führt die Decarboxylierung der Orotsäure zur Bildung von Uridinderivaten, aus denen die anderen Pyrimidine hervorgehen (vgl. Abb. 3.4.(a)). Der Abbau der Pyrimidine verläuft als Umkehr der Biosynthese; da jedoch bei der Bildung von Uridin-monophosphat die Carboxylseitenkette der Orotsäure abgespalten wurde, erscheint als Abbauprodukt nicht Asparaginsäure, sondern das Decarboxylierungsprodukt β -Alanin (54). Thymin wird zu Dihydrothymin, β -Ureidoisobuttersäure und schließlich β -Aminoisobuttersäure abgebaut (105), welches in kleinen Mengen im Urin erscheint (vgl. Abb. 3.4.(b)). Der größte Teil wird weiter zu NH_3 und CO_2 abgebaut und entgeht damit einer Quantifizierung.

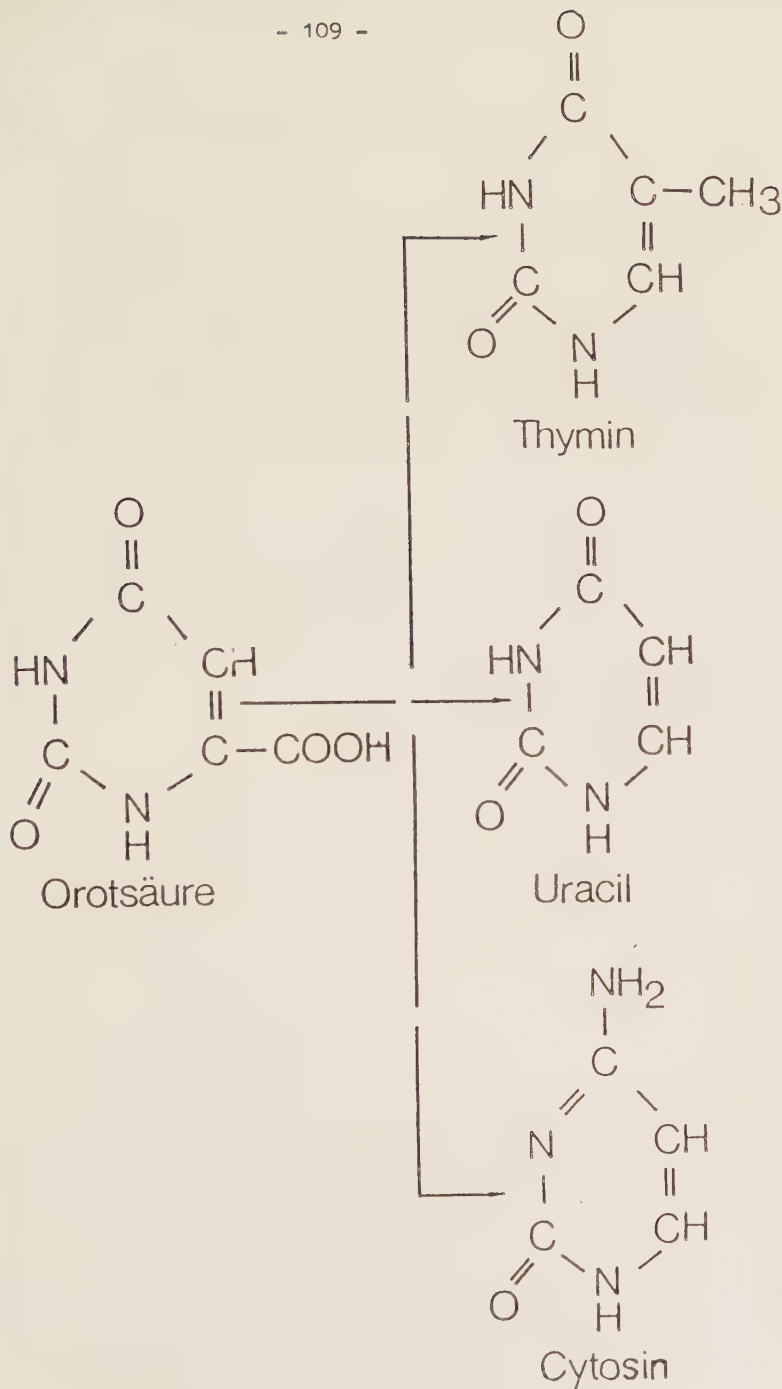
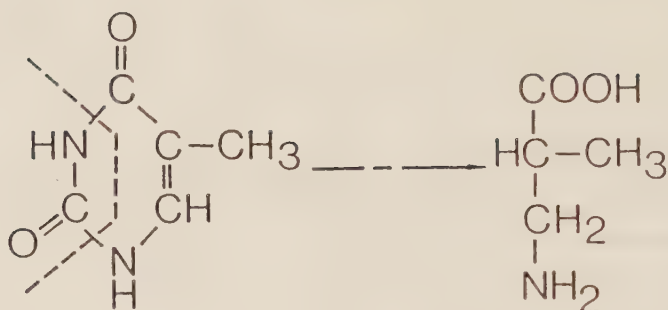
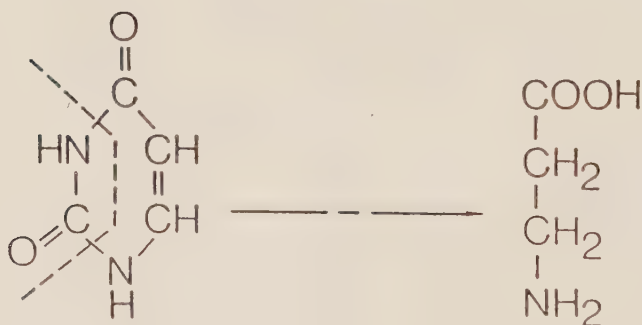


Abb. 3.4.(a) Entstehung der wichtigsten Pyrimidinbasen



Thymin

β -Aminoisobuttersäure
(BA I BA)



Uracil

β -Alanin

Abb. 3.4.(b) Abbau der Pyrimidinbasen

3.4.1. Einfluß oral verabreichter Asparaginsäure auf den Harnsäurestoffwechsel

3.4.1.1. Methodik, Versuchspersonen, Diät und zeitlicher Ablauf

Zu dem Versuch nahmen je zwei gesunde Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 32 Jahren teil. Während einer Vorperiode von drei Tagen wurden Plasma- und Urinharnsäure unter Normalkost bestimmt. Anschließend erhielten alle Versuchspersonen über insgesamt 20 Tage die in Abschnitt 3.1.2. beschriebene purinfreie isoenergetische Formeldiät.

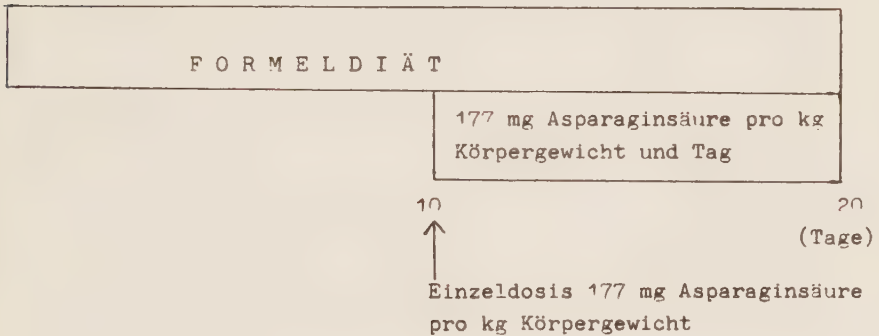


Abb. 3.4.1.1. Versuchsablauf

Am 11. Tag bekamen zwei (eine männliche und eine weibliche) Versuchspersonen eine einmalige Zulage von 177 mg Asparaginsäure pro kg Körpergewicht, die restlichen zwei Versuchspersonen erhielten dieselbe Dosis als Tagesdosis auf die drei Mahlzeiten verteilt von Tag 11 - 20.

Die Blutentnahme erfolgte jeden zweiten Tag morgens nüchtern sowie an den Tagen 8 - 10 und 18 - 20 in Folge. Die Versuchspersonen sammelten während der gesamten Versuchsdauer 24-h-Urin in Plastikflaschen, die täglich im Labor abgegeben wurden.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Urinvolumen
- Harnsäureausscheidung im Urin
- Kreatininausscheidung im Urin
- Plasmaharnsäurekonzentration

Die Harnsäurekonzentration in Plasma und Urin wurde enzymatisch nach PRAETORIUS und POULSEN (89) in der Modifikation von ZÖLLNER (134) bestimmt. Die Kreatininbestimmungen erfolgten nach der Jaffe-Reaktion mittels Autoanalyser (21).

3.4.1.2. Ergebnisse

Unter der Isoenergetischen purinfreien Formeldiät sank die renale Harnsäureausscheidung der Versuchsperson 1 von 550 (Mittelwert von 3 Tagen) auf durchschnittlich 310 mg/Tag (Mittelwert der Tage 6 - 10) entsprechend 44 Prozent ab. Bei Versuchsperson 4 sank die renale Harnsäureausscheidung von 614 auf 349 mg/Tag (43 %). Unter zusätzlicher Gabe von Asparaginsäure (177 mg/kg/Tag) traten keine größeren Schwankungen der Harnsäureausscheidung auf, durchschnittlich sank diese von Tag 11 - 20 um weitere 11 bzw. 4 Prozent (vgl. Abb. 3.4.1.2). Die einmalige Dosis von 177 mg Asparaginsäure pro kg Körpergewicht am Morgen des 11. Tages mit dem Frühstück (Versuchsperson 2 und 3) führte ebenfalls zu keiner wesentlichen Schwankung der Harnsäureausscheidung. Die Harnsäureausscheidung von Tag 11 - 20 lag um 5 (Versuchsperson 2) bzw. 6 Prozent (Versuchsperson 3) unter dem Mittelwert der Tage 6 - 10.

Durch Umstellung von Normalkost auf purinfreie Formeldiät ließ sich die Plasmaharnsäure bei den Versuchspersonen 1, 2 und 4 um durchschnittlich 9, 12 und 22 Prozent senken, während sie bei Versuchsperson 3 leicht anstieg (um 2 Prozent). Die einmalige bzw. mehrtägige Zufuhr von Asparaginsäure bewirkte analog zur renalen Harnsäureausscheidung keine größeren Schwankungen der Plasmaharnsäurekonzentration. Diese fiel bei den Versuchspersonen 1, 3 und 4 von Tag 11 - 20 weiter ab (um 17, 21, 11 Prozent), stieg dagegen bei Versuchsperson 2 aufgrund des niedrigen Wertes von Tag 7 um 5 Prozent an (vgl. Tab. 3.4.1.2.).

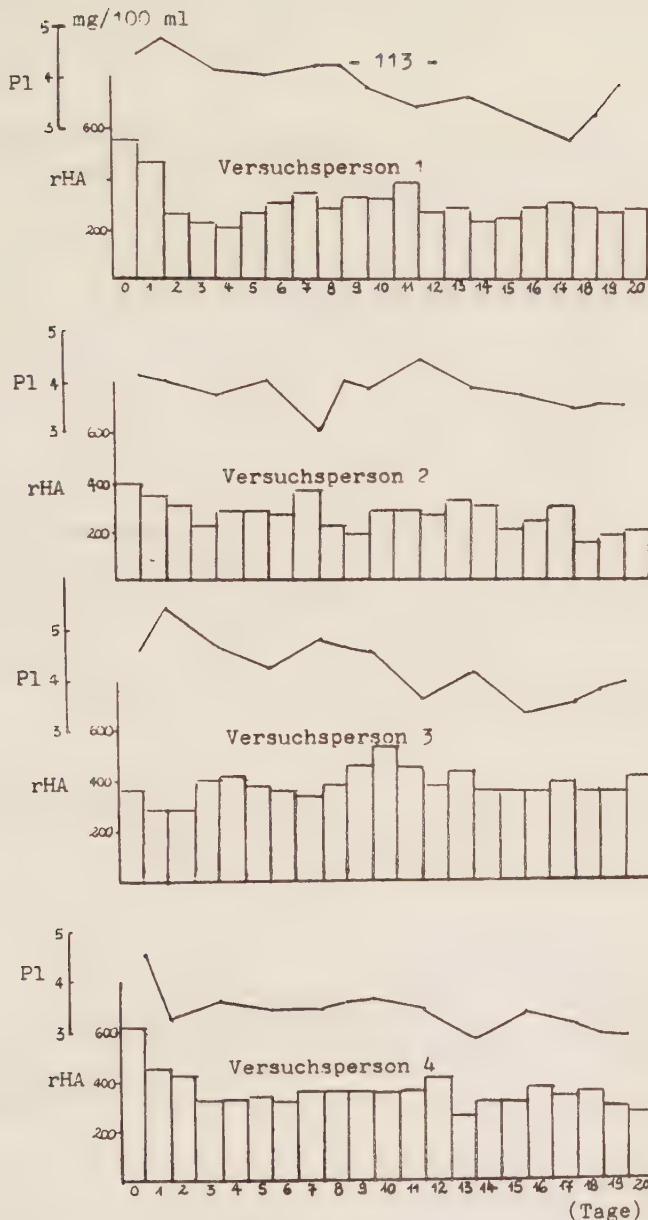


Abb. 3.4.1.2. Plasmaharnsäure und renale Harnsäureausscheidung unter Normalkost (als Tag 0 wurde der Mittelwert der 3 Urin- bzw. 2 Plasmaharnsäurewerte unter Normalkost aufgetragen), Formeldiät (Tag 1 - 10) sowie Formeldiät und Asparaginsäure. Versuchsperson 2 und 3 erhielten am 11. Tag eine einmalige Dosis von 177 mg Asparaginsäure pro kg Körpergewicht, Versuchsperson 1 und 4 dieselbe Dosis von Tag 11 - 20 (Pl: Plasmaharnsäurekonzentration; rHA: renale Harnsäureausscheidung).

		Normalkost	Formeldiät (Tag 6-10)	Formeldiät + Asparagin- säure
Plasma- harnsäure- konzentra- tion (mg/100 ml)	VP 1	4,4	4,0	3,3
	VP 2	4,1	3,6	3,8
	VP 3	4,6	4,7	3,7
	VP 4	4,5	3,5	3,1

Tab. 3.4.1.2. Mittlere Plasmaharnsäurekonzentration unter Normalkost, Formeldiät sowie Formeldiät plus einmalige (Tag 11, Versuchspersonen (VP) 2 und 3) bzw. 10-tägige (Tag 11 - 20, Versuchspersonen 1 und 4) Zulage von 177 mg Asparaginsäure pro kg Körpergewicht und Tag.

3.4.2. Gaschromatographische Bestimmung von β -Alanin (β -Ala) und β -Aminoisobuttersäure (β -AIBA) im Urin

3.4.2.1. Methodik

Folgende Chemikalien wurden verwendet:

Dichlormethan (Merck), Trifluoressigsäureanhydrid (Merck), Butanol (Merck), L-Norleucin (Merck), L-Asparaginsäure (Merck), Ninhydrin (Merck), β -Alanin (Serva), DL- β -Aminoisobuttersäure (Sigma).

Vorreinigung des Urins:

Von dem 24-h-Urin der einzelnen Versuchspersonen wurde ein Aliquot von 100 ml bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C eingefroren. Für die Versuche zum Aufbau der Methode wurden 100 ml Urin mit je 30 mg β -Ala, β -AIBA und Norleucin als internem Standard angereichert und mit 6M HCl auf pH $\leq 2,5$ angesäuert.

Der erste Schritt der Vorreinigung bestand in einer Trennung mittels Kationenaustauscher (23). Eine Pasteur-Pipette wurde an ihrer Verjüngungsstelle mit Glaswolle ausgestopft und 2 cm hoch mit Kationenaustauscherharz 50W-X8, 100-200 mesh (Bio-Rad), gefüllt. Die Säule wurde mit 5 ml destilliertem Wasser gewaschen. Anschließend wurden 400 µl der angereicherten Urinprobe auf die Säule gegeben und die Säule mit 2 ml destilliertem Wasser gewaschen (Fraktion A). Die Aminosäuren wurden nun langsam mit 2 ml 4M NH_4OH eluiert (ein Tropfen alle 5 - 10 sek) und in einem verschließbaren Reagenzglas (Schott GL 18) gesammelt. Dieser Vorgang wurde ein zweites Mal durchgeführt (Fraktion C). Alle drei Eluate wurden nun in einem Wasserbad bei 60°C unter Stickstoffbe-gasung eingetrocknet. Vor der weiteren Verarbeitung der Aminosäuren für die Gaschromatographie wurde mittels Dünnschicht-chromatographie die Kapazität der Säulen überprüft. Dazu wurden die eingetrockneten Eluate in 500 µl Aqua dest. aufgenommen und 50 µl jeder Fraktion auf eine DC-Fertigplatte mit Kieselgel 60 (Merck 5721) aufgetragen. Die Glasplatte wurde in eine verschließ-bare Glaskammer (Desega, Heidelberg) mit ca. 150 ml 70-prozentigem Äthanol gestellt, wobei ihr Unterrand etwa 1 cm in das organische Lösungsmittel eintauchte. Nach der Entwicklung wurde die Platte mit einem Föhn getrocknet und mit Ninhydrin-Sprühareagenz (0,2 g Ninhydrin pro 100 ml Äthanol) besprüht. Bei 110°C ergab die Re-aktion der Aminosäuren mit Ninhydrin nach 10 min einen blauvio-letten Farbstoff. Die Rf-Werte betrugen für β-Ala 0,46, für β-AIBA 0,55 und für Norleucin 0,79. Die Aminosäuren ließen sich nur in Fraktion B darstellen, womit eine ausreichende Kapazität der Kationenaustauschersäule gesichert war. Die weiteren Urinproben wurden ohne Aminosäurenzusatz nach obigem Muster vorgereinigt.

Derivatisierung der Aminosäuren für die Gaschromatographie:

Die Derivatisierung der Aminosäuren erfolgte nach SOLEM et al. (106). Um die Aminosäuren apolar zu gestalten, wurden die Car-boxylgruppen mit 3 M n-Butanol/HCl(wasserfrei) verestert und die übrigen funktionellen Gruppen mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFA) acetyliert.

Zum Vorgehen im einzelnen:

Das nach Vorreinigung des Urins entstandene eingetrocknete Amino-säurenelat (Fraktion B) wurde in 3 ml wasserfreiem n-Butanol/HCl

gelöst, in einem mit Teflonkappe verschlossenen Reagenzglas im Glycerinbad 20 min auf 110°C erhitzt und anschließend im Exsikkator getrocknet. Der getrocknete Rückstand wurde in 300 µl Dichlormethan und 100 µl Trifluoressigsäure gelöst und ebenfalls verschlossen im Glycerinbad 5 min auf 150°C erhitzt.

Nach Abkühlen wurden 2 µl dieses Gemisches auf die Säule des Gaschromatographen mittels einer Hamiltonspritze (Fassungsvermögen 10 µl) aufgebracht.

Quantitative gaschromatographische Bestimmung der Aminosäuren:

Für die gaschromatographische Trennung der Aminosäuren benutzten wir eine 2-Säulen-Gas-Flüssigkeitschromatographen VARIAN 2700 mit Flammenionisationsdetektor und Temperaturprogramm. Als Säule diente eine 1,5 m lange gepackte Glassäule mit 4 mm Durchmesser. Die stationäre Phase bestand zum einen in 10 % OV 17, zum anderen in 3 % OV 1, das Trägermaterial war entsprechend Gas-Chrom Q, 80-100 mes bzw. 80-100 mesh HP Chromosorb G (Applied Science Labs., Rochester, N.Y., USA).

Ein Aliquot von 2 µl des N-TFA-n-Butylesters wurde mit einer Hamiltonspritze aufgebracht. Als Säulentemperatur wurden verschiedene konstante Temperaturen zwischen 100 und 270°C sowie ein lineares Temperaturprogramm von 70 - 270°C (10°C/min) getestet. Die Temperatur des Einspritzblocks lag um ca. 50°C über der jeweiligen Säulentemperatur. Der Stickstoffstrom wurde ebenfalls variiert (20 - 40 ml pro Minute).

3.4.2.2. Ergebnisse

Bei Verwendung der 10 % OV 17 Glassäule wurden die derivatisierten Aminosäuren zu rasch eluiert, so daß die Aminosäuren-Peaks im Lösungsmittelpeak untergingen. Wurden dem Urin große Mengen β-Ala, β-AIBA und Norleucin zugesetzt, so konnten durch eine geringere Empfindlichkeitseinstellung des Gaschromatographen ein schlanker Lösungsmittelpeak und, von ihm abgesetzt, die drei Aminosäuren-peaks dargestellt werden.

3.4.3. Diskussion

Für den Aufbau des Purinrings benötigt der Körper neben Glyzin, Formiat und Glutamin auch Asparaginsäure. Die Zulage großer Mengen von Asparaginsäure führt zu keinem Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung, die im steady state unter purinfreier Diät ein Maß für den endogenen Purinumsatz darstellt. Ein Überangebot von Asparaginsäure hat somit keinen Einfluß auf die endogene Purinsynthese.

Verschiedene Untersuchungen der Literatur zeigen übereinstimmend eine Erhöhung der renalen Harnsäureausscheidung unter proteinreicher Diät (8,13,118), die nach BOWERING et al. (13) sowie MATZKIES et al. (75) vor allem auf der urikosurischen Wirkung von Aminosäuren beruht. Unsere vier Versuchspersonen erhielten je nach Körpergewicht zwischen 8 und 12 g Asparaginsäure pro Tag. Die Zulage von wenigen Gramm einer einzigen Aminosäure bewirkt somit noch keinen Anstieg der Harnsäureausscheidung im Urin. Bei der Untersuchung von GUTMAN et al. (49) über den Einfluß von Glyzin auf die Purinsynthese wurden 6 - 10,4 g entsprechend 100 mg pro kg Körpergewicht verabreicht. GUTMAN et al. (51) verwendeten in ihren Untersuchungen ebenfalls eine Dosis von 100 mg Glyzin pro kg Körpergewicht. Diese Menge ist derjenigen von 177 mg Asparaginsäure äquimolar. Sie führte in den genannten Arbeiten ebenfalls nicht zu einer Änderung der Harnsäureausscheidung.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Abschnitt 3.3.1.2. fiel die renale Harnsäureausscheidung aller vier Versuchspersonen auch nach 10-tägiger Formeldiät weiter ab, ebenso die Plasmaharnsäure bei drei der vier Versuchspersonen. Der langsame weitere Abfall nach Tag 10 könnte dem letzten Rest des durch exogene Purine entstandenen Teil des Pools entsprechen. Er läßt vermuten, daß die endogene Harnsäuresynthese durch exogene Purine nicht gehemmt wird (139), da ansonsten nach Wegfall der hemmenden Wirkung von exogenen Purinen die endogene Harnsäuresynthese ansteigen müßte. Er zeigt außerdem, daß Plasmaharnsäure und renale Harnsäureausscheidung - und damit die endogene Harnsäuresynthese - möglicherweise noch etwas niedriger sind als aus den in Teil A dargestellten Daten hervorgeht. Bei einer nennenswerten uriko-

surischen Wirkung von Asparaginsäure wäre analog den Ergebnissen von LÖFFLER et al. (73) mit einem geringen Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung zu rechnen gewesen.

Für Isotopeneinbaustudien zur Untersuchung des Purinstoffwechsels in vivo ist nach den ermittelten Ergebnissen Asparaginsäure ebenso geeignet wie das in den letzten 30 Jahren beim Menschen häufig angewandte Glyzin. Die von uns verwendete Dosis ist der üblicherweise verwendeten Dosis von 100 mg Glyzin pro kg Körpergewicht äquimolar, unsere Ergebnisse sind deshalb mit den in der Literatur mitgeteilten gut vergleichbar.

Die physiologischerweise im 24-h-Urin ausgeschiedenen Mengen an α -Ala und β -AIBA betragen bei Frauen 2 - 9 mg bzw. 10 - 52 mg, bei den Männern entsprechend 3 - 10 und 6 - 37 mg (111). Befinden sich beispielsweise ohne Anreicherung 10 mg einer Aminosäure im Liter Urin, so gelangen nach unserem Verfahren 20 Nanogramm zur gaschromatographischen Auftrennung. In diesem Empfindlichkeitsbereich gelang es unter Verwendung einer 10 % OV 17 Glassäule nicht, die Aminosäuren-Peaks vollständig vom Lösungsmittel-Peak zu trennen. Die weniger polare Glassäule OV 1 lieferte zwar eindeutig β -Ala, β -AIBA- und Norleucin-Peaks, jedoch befanden sich diese im absteigenden Schenkel des Lösungsmittel-Peaks und wurden somit ebenfalls noch zu rasch eluiert.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse von Harnsäurebestimmungen in Plasma und Urin gesunder junger Versuchspersonen unter purinfreier, isoenergetischer Formeldiät zusammenfassend ausgewertet. Es lagen Zahlen von Versuchspersonen vor (49 weiblich, 81 männlich).

Das Alter der Versuchspersonen lag zwischen 18 und 33 Jahren; alle waren normalgewichtig. Die Versuchspersonen erhielten die Formeldiät ohne Zusätze über einen Zeitraum von 3 bis 16 Tagen, teilweise wurde von Versuchsbeginn an Ribonukleinsäure (RNS) zugelegt.

Der Abfall der Harnsäurewerte unter Formeldiät allein war beim Gesamtkollektiv nicht signifikant verschieden von demjenigen einer kleinen Gruppe (15 Frauen, 40 Männer), die die Formeldiät über mindestens 10 Tage eingenommen hatte. Die weitere Auswertung erfolgte deshalb anhand der Werte dieser Gruppe für die Tage 6 bis 10 unter Formeldiät. Der weitere Abfall der Harnsäurespiegel während dieser Zeit war nur noch gering, es wurde deshalb für den genannten Zeitraum ein Stoffwechselgleichgewicht angenommen und die Werte zusammengefaßt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Harnsäurewerte in Plasma und Urin wesentlich geringer sind als aufgrund früherer Untersuchungen unter purinarmen Diäten angenommen wurde. Die mittlere Plasmaharnsäurekonzentration beträgt unter purinfreier Formeldiät bei Frauen $3,0 \pm 0,5$, bei Männern $4,05 \pm 0,7$ mg/100 ml. Die entsprechenden Werte der renalen Harnsäureausscheidung sind 252 ± 58 und 326 ± 88 mg/Tag. Wird die renale Harnsäureausscheidung auf Körpergewicht oder Körperoberfläche bezogen, so sind die Geschlechtsdifferenzen nur noch minimal. Bei deutlich verschiedener Plasmakonzentration ist damit eine höhere endogene Harnsäureclearance bei Frauen als bei Männern nachgewiesen.

Beim Vergleich der Streuung von renaler Harnsäure- und Kreatininausscheidung konnte unter purinfreier Formeldiät kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Unter den gewählten Bedingungen ist somit die renale Harnsäureausscheidung ein ebenso guter Parameter zur Überprüfung der Vollständigkeit von Sammelurinen wie die Kreatininausscheidung. Bei experimentellen Untersuchungen zeigt eine größere Streuung der Harnsäurewerte an, daß eine bestimmte Diät bezüglich ihres Puringehalts nicht ausreichend standardisiert ist.

Die Zusammenfassung von Untersuchungen unter Ribonukleinsäurezulagen bestätigte im wesentlichen die bereits von ZÖLLNER et al. (1972) (137) mitgeteilten Ergebnisse. Bei der Auswertung von Untersuchungen unter harnsäuresenkenden Medikamenten zeigte an, daß Allopurinol, vermutlich als Folge der durch Allopurinol bedingten Orotazidurie, unter purinfreier Formeldiät eine urikosurische Eigenwirkung besitzt. Therapeutisch spielt diese Wirkung keine Rolle, da die Orotazidurie durch orale Purinzufuhr (Normalkost bzw. experimentelle Purinzufuhr) gehemmt wird.

Die renale Oxypurinausscheidung (Hypoxanthin und Xanthin gemeinsam als Harnsäure bestimmt) ist unter purinfreier Formeldiät mit/ohne Zulage von RNS bis zu 4 g/Tag im Vergleich zur Normalkost unverändert.

Es wurde weiterhin eine Auswertung von veröffentlichten Untersuchungen von Harnsäurepoolgröße und -umsatzrate nach dem Isotopenverdünnungsprinzip vorgenommen. Für gesunde Frauen ergab sich eine geringere Poolgröße und eine höhere Umsatzrate im Vergleich zu gesunden Männern. Die höhere Umsatzrate bei Frauen war nach den bisher bekannten Daten auf eine höhere renale Clearance der Harnsäure zurückzuführen. Damit verbunden ist in der Regel eine Umverteilung der fraktionellen Harnsäureausscheidung zugunsten der renaln Ausscheidung. Dies ließ sich jedoch bei gesunden Frauen nicht nachweisen. Möglicherweise führt der gleiche Mechanismus, der für die höhere renale Harnsäureclearance der Frauen verantwortlich ist, auch zu einer Verbesserung der enteralen Harnsäureausscheidung.

Entsprechend der verminderten Harnsäureclearance ist die mittlere Umsatzrate von Gichtpatienten im Vergleich zu Gesunden vermindert. Gleichzeitig sinkt die fraktionelle renale Harnsäureausscheidung. Dies spricht gegen die Hypothese, daß bei Gichtpatienten ein generalisierter Sekretionsdefekt vorliegt.

Die nähere Betrachtung der angewendeten Methoden bei der Untersuchung von Pool und Umsatz der Harnsäure ergab, daß die Menge der injizierten markierten Harnsäure einen sehr geringen, aber statistisch signifikanten Einfluß auf die Umsatzrate ausübt.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurde ein Ernährungsversuch zur Charakterisierung des Einflusses von Asparaginsäure auf den Harnsäurestoffwechsel durchgeführt und eine gaschromatographische Methode zur Bestimmung von β -Alanin und β -Aminoisobuttersäure, Zwischenprodukten beim Abbau der Pyrimidinbasen, erarbeitet. Die Zufuhr von Asparaginsäure hatte weder als einmalige Dosis von 177 mg (4,33 mmol)/kg Körpergewicht noch in einer Dosierung von 177 mg/kg und Tag (verteilt zu den Mahlzeiten) einen nachweisbaren Einfluß auf Plasmaharnsäure und renale Harnsäureausscheidung. Zur gaschromatographischen Bestimmung der bei Gesunden physiologischerweise im 24-h-Urin ausgeschiedenen Menge an β -Alanin und β -Aminoisobuttersäure sind weitere Arbeiten erforderlich.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Acheson, R.M. The prediction of serum uric acid on haemoglobin and other factors in the general population.
Chan, Y.K. Lancet II, 777 (1966)
2. Ahrens, E.H.jr. Progress and proceeding in nucleic acids.
Am J Clin Nutr 29, 336 (1951)
3. Anumonye, A. Plasma uric acid concentrations among
Dobson, J.W. Edinburgh business executives.
Oppenheim, S. JAMA 208, 1141 (1969)
Sutherland, J.S.
4. Balis, M.E. Urinary metabolites in congenital hyperuricosuria.
Krakoff, J.H. Science 156, 1122 (1967)
Berman, P.h.
Dancis, J.
5. Beardmore, T.D. Mechanism of allopurinol-mediated inhibition of pyrimidine biosynthesis.
Kelley, W.N. J Lab Clin Med 78, 696 (1971)
6. Benedict, J.D. The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid.
Forsham, P.H. J Biol Chem 181, 183 (1949)
Stetten, D.
7. Benedict, J.D. The effect of salicylates and adrenocorticotrophic hormone upon the miscible pool of uric acid in gout.
Forsham, P.H. J Clin Invest 29, 1104 (1950)
Roche, M.
Soloway, S.
Stetten, D.

8. Bien, E.J.
Yu, T.F.
Benedict, J.D.
Gutman, A.E.
Stetten, D.
The relation of dietary nitrogen consumption to the rate of uric acid synthesis in the normal and gouty man.
J Clin Invest 32, 778 (1953)
9. Bishop, Ch.
Garner, W.
Talbot, H.J.
Pool size, turnover rate and rapidity of equilibration of injected isotopic uric acid in normal and pathological subjects.
J Clin Invest 30, 879 (1951)
10. Bishop, Ch.
Rand, R.
Talbot, J.H.
The effect of Benemid (p-(di-n-propylsulfamyl)-benzoic acid) on uric acid metabolism in one normal and one gouty subject.
J Clin Invest 30, 889 (1951)
11. Bishop, Ch.
Beyer, A.
Talbot, J.H.
Isotopic uric acid in gouty and rheumatoid arthritis patients treated with Probenecid and Phenylbutazone.
Proc Soc Exp Biol Med 86, 760 (1954)
12. Boothby, B.
Du Bois, D.
Handbook of biological data.
Standard values in nutrition and metabolism.
W.B. Saunders, Philadelphia, Allbritton, E.C. (Hrsg.) 241 (1954)
13. Bowering, J.
Calloway, D.H.
Margen, S.
Kaufmann, N.A.
Dietary protein level and uric acid metabolism in normal man.
J Nutr 100, 249 (1969)
14. Brochner-Mortensen, K.
Uric acid in blood and urine.
Acta Med Scand, Suppl 84, 1 (1937)
15. Brochner-Mortensen, K.
Gout.
Ann Rheum Dis 17, 1 (1958)

16. Burian, R. Über die Stellung der Purinkörper im
Schur, H. menschlichen Stoffwechsel.
Pflügers Arch Ges Physiol 80, 24 (1900)

17. Burian, R. Das quantitative Verhalten der mensch-
Schur, H. lichen Harn-Purin-Ausscheidung.
Pflügers Arch Ges Physiol 94, 273 (1903)

18. Buzard, J. Recovery in humans of intravenously in-
Bishop, Ch. jected uric acid.
Talbot, J.H. J Biol Chem 196, 179 (1952)

19. Buzard, J. The conversion of uric acid to allantoin
Bishop, Ch. in the normal and gouty human.
Talbot, J.H. J Biol Chem 211, 559 (1954)

20. Caskey, C.T. The enzymology of feedback inhibition of
Ashton, D.M. glutamine phosphoribosylpyrophosphate
Wyngaarden, J.B. amidotransferase by purine ribonucleo-
tides.
J Biol Chem 239, 2570 (1964)

21. Chasson, A.L. Determination of creatinine by means
Grady, H.J. of automatic analysis.
Stanley, M.A. Am J Clin Path 35, 83 (1961)

22. Delbarre, F. Treatment of gout with allopurinol: A
Amor, B. study of 106 cases.
Auscher, C. Ann Rheum Dis 25, 627 (1966)
De Gery, A.

23. Desgres, J. Gas-liquid chromatography of isobutyl
Boisson, D. ester, N(0)-heptafluorobutyrate deriva-
Padiou, P. tives of amino acids on a glass capilla-
ry column for quantitative separation
in clinical biology.
J Chromatogr 162, 133 (1979)

24. Dosman, J.A.
Crawhall, J.C.
Klassen, G.A.
Uric acid kinetic studies in the
immediate postmyocardial-infarction
period.
Metabolism 24, 4 (1975)
25. Du Bois, D.
Du Bois, E.F.
Nomogramm zur Bestimmung der Kör-
peroberfläche.
Arch Int Med 17, 863 (1916)
26. Dunn, J.P.
Brooks, G.W.
Mausner, J.
Rodnan, G.P.
Cobb, S.
Social class gradient of serum
uric acid levels in males.
JAMA 185, 431 (1963)
27. Eisen, A.Z.
Seemiller, J.E.
Uric acid metabolism in psoriasis.
J Clin Invest 40, 1486 (1961)
28. Emmerson, B.T.
Alteration of urate metabolism
by weight reduction.
NZ J Med 3, 410 (1973)
29. Feigelson, P.
Davidson, J.D.
Robins, P.K.
Pyrazolopyrimidines as inhibitors
and substrates of xanthine oxydase.
J Biol Chem 226, 993 (1957)
30. Fox, I.H.
Wynngaarden, J.B.
Kelley, W.N.
Depletion of erythrocyte phospho-
ribosylpyrophosphate in man, a
newly observed effect of allopurinol.
N Engl J Med 283, 1177 (1970)
31. Fox, I.H.
Kelley, W.N.
Phosphoribosylpyrophosphate in
man: Biochemical and clinical
significance.
Ann Int Med 74, 424 (1971)

32. Fox, R.M. Studies on the coordinate activity and
Wood, M.H. lability of orotidylate phosphoribosyl-
O'Sullivan, W.J. transferase and decarboxylase in human
erythrocytes, and the effect of allopurinol administration.
J Clin Invest 50, 1050 (1971)
33. Frank, O. Untersuchungen über die Häufigkeit von
Störungen des Lipid- und Kohlenhydrat-
stoffwechsels bei primärer Gicht und
symptomloser Hyperurikämie.
Wien Klin Wochenschr 86, 252 (1974)
34. Geren, W. The fate of uric acid in man.
Bendich, A. J Biol Chem 183, 21 (1950)
Bodansky, O.
35. Grahame, R. Clinical survey of 354 patients with
Scott, J.T. gout.
Ann Rheum Dis 29, 461 (1970)
36. Greenblatt, D.J. Variability of 24-hour urinary creatinine
Ransil, B.J. excretion by normal subjects.
Harmatz, J.S. J Clin Pharmacol 16, 7 (1976)
Smith, T.W.
Duhme, D.W.
Koch-Weser, J.
37. Greiling, H. Zur klinischen Biochemie der Gicht.
Dtsch Med J 10, 336 (1969)
38. Griebisch, A. Verhalten der Harnsäurespiegel im Plasma
Zöllner, N. unter dosierter Zufuhr von Nucleinsäuren.
Verh Dtsch Ges Inn Med 76, 849 (1970)
39. Griebisch, A. Normalwerte der Plasmaharnsäure in Süd-
Zöllner, N. deutschland. Vergleich mit Bestimmungen
vor 10 Jahren.
Z Klin Chem Klin Biochem 11, 346 (1973)

49. Gutman, A.B. Incorporation of glycine-1-C¹⁴, glycine-
 Yu, T.F. 2-C¹⁴ and glycine-N¹⁵ into uric acid in
 Black, H. normal and gouty subjects.
 Yalow, R.S. Am J Med 25, 917 (1958)
 Berson, S.A.
50. Gutman, A.B. A three-component system for regulation
 Yu, T.F. of renal excretion of uric acid in man.
 Trans Assoc Am Phys 74, 353 (1961)
51. Gutman, A.B. Intramolekular distribution of uric acid-
 Yu, T.F. N¹⁵ after administration of glycine-N¹⁵
 Adler, M. and ammonium-N¹⁵ chloride to gouty and
 Javitt, N.B. nongouty subjects.
 J Clin Invest 41, 623 (1962)
52. Hall, A.P. Epidemiology of gout and hyperuricemia;
 Barry, P.E. a longterm population study.
 Dawber, T.R. Am J Med 42, 27 (1967)
 Mc Namara, P.M.
53. Hitchings, G.H. Effects of allopurinol in relation to
 purine biosynthesis.
 Ann Rheum Dis 25, 601 (1966)
54. Karlson, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
 9. Auflage Stuttgart: Thieme 1974
55. Kasl, S.V. Changes in serum uric acid and cholesterol
 Cobb, S. levels in men undergoing job loss.
 Brooks, G.W. JAMA 206, 1500 (1968)
56. Kelley, W.N. A specific enzyme defect in gout associated
 Rosenbloom, F.M. with overproduction of uric acid.
 Henderson, J.F. Proc Nat Acad Sci USA 57, 1735 (1967)
 Seegmiller, J.E.

63. Klinenberg, J.R. An enzymatic spectrophotometric method
Goldfinger, St. for the determination of xanthine and
Bradley, K.H. hypoxanthine.
Seegmiller, J.E. Clin Chem 13, 834 (1967)
64. Krizek, W. Serum uric acid in relation to body
 weight.
 Ann Rheum Dis 25, 456 (1966)
65. Lang, F. Renal handling of urate in healthy man,
Greger, R. in hyperuricemia and renal insufficiency:
Oberleithner, H. Circadian fluctuation, effect of water
Griss, E. diuresis and of uricosuric agents.
Lang, K. Eur J Clin Invest 10, 285 (1980)
Pastner, D.
Dittrich, P.
Deetjen, P.
66. Leopold, J.S. Uric acid metabolism of children.
Bernhard, A. Am J Dis Childr 29, 191 (1925)
Jacobi, H.G.
67. Leskovar, P. Führt erhöhte Harnsäurebildung im Körper
Kratzer, M. zur latenten metabolischen Azidose?
Schneider, H. Akt Rheum 5, 71 (1980)
68. Levinson, D.J. Renal handling of uric acid in normal
Sorensen, L.B. and gouty subjects - evidence for a 4-
 component system.
 Ann Rheum Dis 39, 173 (1980)
69. Liddle, L. The enzymatic spectrophotometric method
Seegmiller, J.E. for Determination of uric acid.
Laster, L. J Lab Clin Med 54, 903 (1959)
70. Lieber, C.S. Interrelation of uric acid and ethanol
Jones, D.P. metabolism in man.
Lasowsky, M.S. J Clin Invest 41, 1863 (1962)
Davidson, C.S.

71. Löffler, W. Harnsäurekonzentration in Serum und Geweben.
In: N. Zöllner (Hrsg.): Hyperurikämie und Gicht, Bd 1, 47 - 54
Berlin Heidelberg New York: Springer 1980
72. Löffler, W. Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels
Gröbner, W. Gesunder unter oraler Purinbelastung mit
Medina, R. Hilfe stabiler Isotopen.
Zöllner, N. Verh Dtsch Ges inn Med 86, 926 (1980 a)
73. Löffler, W. Influence of dietary protein on serum
Gröbner, W. and urinary uric acid.
Zöllner, N. Adv Exp Med Biol 122 A, 209 (1980 b)
74. Löffler, W. Isotope studies of uric acid metabolism
Gröbner, W. during dietary purine administration.
Medina, R. Adv Exp Med Biol (1983)
Zöllner, N.
75. Matzkies, F. The uricosuric action of amino acids in
Berg, G. Man.
Adv Exp Med Biol 76 B, 36 (1977)
76. Mc Collister, R.J. Pseudofeedback inhibition of purine
Gilbert, W.R. synthesis by 6-mercaptapurine ribo-
Ashton, D.M. nucleotide and other purine analogues.
Wyngaarden, J.B. J Biol Chem 239, 1560 (1964)
77. Mertz, D.P. Gicht - Grundlagen, Klinik und Therapie.
3. Aufl. Stuttgart: Thieme 1978
78. Mertz, D.P. Epidemiologie und klinisches Bild der
Babucke, G. primären Gicht. Beobachtungen zwischen
1948 und 1968.
Münch Med Wschr 113, 617 (1971)

79. Mikkelsen, W.M. The distribution of serum uric acid
Dodge, H.J. values in a population unselected as
Valkenburg, H.A. to gout or hyperuricemia.
Himes, S. Tecumseh, Michigan, 1959 - 1960.
Am J Med 39, 242 (1965)
80. Müller, M.M. Purinstoffwechsel und Harnsäurepool
Fuchs, H. bei Gichtpatienten unter Benzbromaron-
Pischek, G. therapie.
Bresnik, W. Therapiewoche 25, 514 (1975)
81. Myers, A.R. The relationship of serum uric acid to
Eostein, F.H. risk factors in coronary heart disease.
Dodge, H.J. Am J Med 45, 520 (1968)
Mikkelsen, W.M.
82. Nicholls, A. Effect of weight loss on plasma and
Scott, J.T. urinary levels of uric acid.
Lancet II, 1223 (1972)
83. Nicholls, A. Effect of oestrogen therapy on plasma
Snaith, M.L. and urinary levels of uric acid.
Scott, J.T. Brit Med J I, 449 (1973)
84. Nugent, C.A. The renal excretion of uric acid in
Tvler, F.H. patients with gout and in nongouty sub-
jects.
J Clin Invest 39, 1890 (1959)
85. Nugent, C.A. Renal excretion of urate in patients
MacDiarmid, W.D. with gout.
Tyler, F.H. Arch Int Med 113, 115 (1964)
86. Peters, J.P. Quantitative clinical chemistry. Vol 1.
van Slyke, D.D. Interpretations.
Baltimore: Williams and Wilkins 1946

87. Phoon, W.H. Blood uric acid in executives.
Pincherle, G. Br J Ind Med 29, 334 (1972)
88. Piendl, A. Persönliche Mitteilung, 1982
89. Praetorius, E. Enzymatic determination of uric acid
Poulsen, H. with detailed directions.
Scand J Lab Invest 5, 273 (1953)
90. Rundles, R.W. Effects of xanthine oxydase inhibitor
Wyngaarden, J.B. on thiopurine metabolism, hyperuricemia
Hitchings, G.H. and gout.
Elion, G.B. Trans Ass Am Phys 76, 126 (1963)
Silberman, H.R.
91. Rundles, R.W. Effects of xanthine oxydase inhibitor
Silberman, H.R. on clinical manifestations and purine
Hitchings, G.H. metabolism in gout.
Elion, G.B. Ann Int Med 60, 717 (1964)
92. Rundles, R.W. Allopurinol in the treatment of gout.
Metz, E.N. Ann Int Med 64, 229 (1966)
Silberman, H.R.
93. Sachs, L. Angewandte Statistik - Planung und Aus-
wertung, Methoden und Modelle.
4. Aufl. Berlin Heidelberg New York:
Springer 1974
94. Schloerb, P.R. The management of uremia by perfusion
of an isolated jejunal segment: With
observation of the dynamics of water
and electrolyte exchange in the human
jejunum.
J Clin Invest 37, 1818 (1958)
95. Scott, J.T. Studies of uric acid pool size and
Holloway, V.P. turnover rate.
Glass, H.J. Ann Rheum Dis 28, 366 (1969)
Arnot, R.N.

96. Scott, J.T. Uric acid excretion in relatives of
Pollard, A.C. patients with gout.
Ann Rheum Dis 29, 397 (1970)
97. Seegmiller, J.E. Uric acid production in gout.
Grayzel, A.I. J Clin Invest 40, 1304 (1961)
Laster, L.
Liddle, L.
98. Seegmiller, J.E. The renal excretion of uric acid in
Grayzel, A.I. gout.
Howell, R.R. J Clin Invest 41, 1094 (1962)
Plato, C.
99. Seegmiller, J.E. Suppression of glycine-N¹⁵ incorporation
Klinenberg, J.R. into urinary uric acid by adenine-8-C¹³
Miller, J. in normal and gouty subjects.
Watts, R.W.E. J Clin Invest 47, 1193 (1968)
100. Shaw, R.K. Studies with the experimental antitumor
Shulman, R.N. agent 4-aminopyrazolo(3,4-d)pyrimidine.
Davidson, J.D. Cancer 13, 482 (1960)
Rall, D.P.
Frei, E.
101. Simmonds, H.A. Radioisotope studies of purine metabolism
Rising, T.J. during administration of guanine and allo-
Cadenhead, A. purinol in the pig.
Hatfield, P.J. Biochem Pharmacol 22, 2553 (1973)
Jones, A.S.
Cameron, J.St.
102. Simmonds, H.A. Metabolic studies of purine metabolism
Hatfield, P.J. in the pig during the oral administration
Cameron, J.St. of guanine and allopurinol.
Jones, A.S. Biochem Pharmacol 22, 2537 (1973)
Cadenhead, A.

103. Simmonds, H.A. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. In: The metabolic basis of inherited disease, 5th ed. Stanbury, J.B., Wyn- gaarden, J.B., Fredrickson, D.S. etc. (Hrsg.), New York: Mc Graw Hill 1983, S. 1144 - 1156
104. Smyth, C.J. Hereditary factors in gout: A review of recent literature. Metabolism 6, 218 (1957)
105. Solem, E. The absolute configuration of β -amino- isobutyric acid formed by degradation of thymine in man. Clin Chim Acta 53, 183 (1974)
106. Solem, E. The absolute configuration of β -amino- Jellum, E. isobutyric acid in human serum and urine. Eldjard, L. Clin Chim Acta 50, 393 (1974)
107. Sorensen, L.B. Degradation of uric acid in man. Metabolism 8, 687 (1959)
108. Sorensen, L.B. The elimination of uric acid in man studied by means of C^{14} -labeled uric acid: Uricolysis. Scand J Lab Invest 12 (Suppl. 54), 1 (1960)
109. Sorensen, L.B. The pathogenesis of gout. Arch Int Med 109, 379 (1962)
110. Sorensen, L.B. Isolated defect in postsecretory reab- Levinson, D.J. sorption of uric acid. Ann Rheum Dis 39, 180 (1980)
111. Soupart, P. Urinary excretion of free amino acids in normal adult men and women. Clin Chim Acta 4 (1959)

112. Spann, W. Diät.
In: N. Zöllner (Hrsg.): Hyperurikämie
und Gicht, Bd 5, 8 - 37
Berlin Heidelberg New York: Springer 1982
113. Stafford, W. Effect of purine restriction on serum
Emmerson, B.T. and urine in normal subjects.
Adv Exp Med Biol (1983)
114. Steele, T.H. The renal mechanism for urate homeostasis
Rieselbach, R.E. in normal man.
Am J Med 43, 868 (1967)
115. Susic, D. Serum-Harnsäure-Werte von 113 Patienten
Bäumer, A. mit Zustand nach Herzinfarkt.
Schultz, D. Z Klin Chem 7, 197 (1969)
116. Talbott, J.H. Gout.
3rd ed. New York and London: Grune &
Stratton 1967
117. Taylor, A.E. The influence of protein uptake upon the
Rose, W.C. formation of uric acid.
J Biol Chem 18, 519 (1914)
118. Waslien, C.J. Uric acid production in men fed graded
Calloway, D.H. amounts of egg protein and yeast nucleid
Mergen, S. acid.
Am J Clin Nutr 21, 892 (1968)
119. Waslien, C.J. Uric acid levels in men fed algae and
Calloway, D.H. yeast as protein sources.
Mergen, S. J Food Sci 35, 294 (1970)
Cosua, F.
120. Watts, R.W.E. Xanthine oxydase activity in human tissues
Watts, J.E.M. and its inhibition by allopurinol.
Seegmiller, J.E. J Lab Clin Med 66, 688 (1965)

121. Wissenschaftliche Tabellen. 7. Auflage Basel: Geigy AG 1968
122. Wolfram, G. Hyperurikämie und Gicht - Beziehungen
zu anderen Stoffwechselstörungen.
In: N. Zöllner (Hrsg.): Hyperurikämie
und Gicht, Bd 4
Berlin Heidelberg New York: Springer 1981
123. Wolfson, W.O. The transport and excretion of uric acid
Hunt, H.J. in man. A sex differential in urate meta-
Levine, R. bolism; with a note of clinical and
Guterman, H.S. laboratory findings in gouty women.
Cohn, C. J Clin Exp Endocrinol 9, 749 (1949)
Rosenberg, E.F.
Huddleston, B.
Kadota, I.C.
124. Wyngaarden, J.B. The effect of phenylbutazone on uric acid
metabolism in two normal subjects.
J Clin Invest 34, 256 (1955)
125. Wyngaarden, J.B. Uricolysis in normal man.
Stetten, D. J Biol Chem 203, 9 (1953)
126. Wyngaarden, J.B. Allopurinol in the treatment of gout.
Rundles, R.W. Ann Int Med 62, 842 (1965)
Metz, E.N.
127. Wyngaarden, J.B. Gout and Hyperuricemia.
Kelley, W.N. New York San Francisco London: Grune &
Stratton 1976
128. Wyngaarden, J.B. Gout.
Kelley, W.N. In: The metabolic basis of inherited
disease, 5th ed. Stanbury, J.B., Wyn-
gaarden, J.B., Fredrickson, D.S. etc.
(Hrsg.), New York: Mc Graw Hill 1983,
S. 1043 - 1114

129. YU, T.F. Effect of sodium lactate infusion on urate clearance in man.
Sirota, J.H. Proc Soc Exp Biol (N.Y.) 96, 809 (1957)
Berger, L.
Halpern, M.
Gutman, A.B.
130. YU, T.F. Effects of allopurinol on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout.
Gutman, A.B. Am J Med 37, 885 (1964)
131. Zalokar, J. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen.
Lellouch, J. J Chron Dis 27, 59 (1974)
Claude, J.R.
Kuntz, D.
132. Zöllner, N. Nukleinstoffwechsel.
In: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten.
S. 540, Stuttgart: Thieme 1957
133. Zöllner, N. Moderne Gichtprobleme. Ätiologie, Pathogenese, Klinik.
Erg Inn Med Kinderheilkd 14, 321 (1960)
134. Zöllner, N. Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung.
Z Klin Chem Klin Biochem 1, 178 (1963)
135. Zöllner, N. Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die endogene und exogene Uratauote.
Gröbner, W. Europ J Clin Pharmacol 3, 56 (1970)
136. Zöllner, N. Influence of oral ribonucleic acid on orotaciduria due to allopurinol administration.
Gröbner, W. Z Ges Exp Med 156, 317 (1971)

137. Zöllner, N. Einfluß verschiedener Purine auf den Harn-
Griebisch, A. säurestoffwechsel.
Gröbner, W. Ernährungsumschau 3, 79 (1972)
138. Zöllner, N. Influence of various dietary purines on
Griebisch, A. uric acid production.
In: Urinary calculi. Proceedings of the
international symposium on renal stone
research, Madrid 1972, S. 84 - 88
Basel New York: Karger 1973
139. Zöllner, N. Dietary feedback regulation of purine and
Gröbner, W. pyrimidine biosynthesis in man.
CIBA Found Symp 48, 165 (1977)
140. Zöllner, N. Pathogenese der Hyperurikämie: Das Fließ-
Gröbner, W. gleichgewicht der Körperharnsäure.
In: N. Zöllner (Hrsg.): Hyperurikämie
und Gicht, Bd 1, 57 - 61
Berlin Heidelberg New York: Springer 1980

L E B E N S L A U F

PETER ZERELIES

geb. am 13.05.1951 in Eggenfelden, Niederbayern

1957 - 1962	Volksschule Eggenfelden
1962 - 1968	Neusprachliches Gymnasium Marquartstein
1968 - 1971	Neusprachliches Gymnasium Pfarrkirchen
Juni 1971	Reifeprüfung
1972 - 1974	Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Universität Regensburg
Februar 1974	Zwischenprüfung in Betriebswirtschaftslehre
1975 - 1976	U.a. Ableisten des Krankenpflegepraktikums und halbjährige Tätigkeit als Präparator in der Pathologischen Abteilung des Krankenhauses München-Harlaching zur Überbrückung der Wartezeit auf einen Studienplatz in Humanmedizin
1976 - 1982	Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität München
August 1978	Ärztliche Vorprüfung
August 1979	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1981	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 1982	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.11.1982	Approbation
Januar 1983 bis März 1984	Stabsarzt bei der Bundeswehr in der Gäubodenkaserne bei Straubing
Mai 1984 bis Juli 1985	Assistenzarzt im Fach Anästhesie bei Frau Chefarzt Dr. Pelikan, Kreiskrankenhaus Deggendorf
ab August 1985	Assistenzarzt im Fach Chirurgie bei Herrn Chefarzt Dr. Feldl, Kreiskrankenhaus Plattling

Peter Zerlies

